VALERIU POPESCU CONSTANTIN ARION
DIMITRIE DRAGOMIR

DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN PEDIATRIE

ICTERELE COPILULUI

ICTERE CU BILIRUBINĂ CONJUGATĂ

EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

Prof. dr. VALERIU POPESCU Conf. dr. CONSTANTIN ARION
Conf. dr. DIMITRIE DRAGOMIR

ICTERELE COPILULUI
ICTERE CU BILIRUBINĂ CONJUGATĂ

SERIA DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT IN PEDIATRIE

EDITURA MEDICALĂ,
BUCUREȘTI — 1990

Scanned with OKEN Scanner

Coperta de: JEAN UDRESCU

ISBN 973-39-0093-1

Scanned with OKEN Scanner

Cuvînt introductiv

Ca o continuare logică a unei lucrări anterioare — Icterele nou-născutului, sugarului și copilului, Ictero-anemiile hemolitice, Editura Medicală, București, 1986 —, colectivul nostru prezintă, în cadrul aceleiași colecții „Diagnostic și tratament în pediatrie", icterele cu bilirubină conjugată la copil.

Continuitatea menționată explică de ce am omis deliberat să abordăm o serie de aspecte privind definiția sindromului icteric, emtabolismul normal și patologic al bilirubinei, fiziopatologia și clasificarea patogenică a icterelor; pentru a realiza unitatea înfățișării cunoștințelor în domeniu, rugăm pe cititorii noștri să consulte cartea mai sus amintită.

Intenția noastră a fost de a centra expunerea pe o prezentare mai largă a principalelor varietăți de ictere cu bilirubină conjugată cu care este confruntat în practică pediatrul — icterele hepatocelulare și icterele colestatice. Progresele recente privind, de exemplu, etiologia hepatitelor virale la copil, markerii serologici, îndeosebi imunologici, ai infecțiilor virale hepatice și ai cronicizării acestora, acumularea și sistematizarea unui bogat material histopatologic obținut prin practicarea de peste două decenii a punctiilor biopsie hepatică la copil, introducerea pe scară larga a metodelor de investigație ultrasonică, radioizotopică și tehnicilor radiologice „de vîrf" (tomografia computerizată axială, colangiografia percutană, colangiografia endoscopică retrogradă) au permis acumularea unui bogat material faptic în hepatologia pediatrică, simțindu-se acut nevoia unei sistematizări a datelor. Ne-am angajat în încercarea de a face această sistematizare pe baza unei experiențe personale considerabile, dobîndite în cei peste 30 de ani de activitate clinică, de cercetare și didactică în cadrul unor prestigioase colective clinice din București: Spitalul C.F.R. 2, Spitalul clinic „Emilia Irsa", Spitalul clinic de copii „23 August" și — în prezent — Spitalul clinic „23 August". Pe lîngă o atitudine critică în prelucrarea materialului bibliografic recent și a datelor de observație personală, experiența acumulată ne-a permis să bazăm o mare parte a iconografiei prezentate în lucrare pe datele obținute de la bolnavii îngrijiți (radiografii gastrointestinale și ale căilor biliare, scintigrafii hepatosplenice, microfotografii ale preparatelor histologice ale materialului obținut prin punctie biopsie hepatică ș.a.).

Intenția princeps a lucrării noastre este de a împărtăși colegilor pediatri experiența noastră în domeniu, de a prezenta critic progresele recente desprinse

din bogata literatură națională și mondială, de a ajuta la formarea și informarea studenților și mai tinerilor noștri confrați. În secundar, dorim instalarea unui sincer dialog „de lucru" cu toți pediatrii interesați, convinși fiind că multiplele puncte de vedere focalizează mai corect adevărul în medicină și permite o mai bună îngrijire a bolnavilor, o angajare mai fermă pe calea reducerii morbidității și mortalității prin boli hepatobiliare la copil.

Aducem, în final, cele mai calde și sincere mulțumiri competentului colectiv al Editurii Medicale, condus de domnul Prof. dr Valentin Stroescu, pentru sprijinul acordat pe tot parcursul elaborării acestei lucrări, ca și pentru eforturile constante în sensul îmbunătățirii informării medicilor și creșterii calității cărții medicale românești.

Prof. dr. VALERIU POPESCU

București, decembrie 1988

Scanned with OKEN Scanner

Lista de abrevieri

AgHB = antigenele virusului hepatic B (c = central ; s = suprafață)
AgHBc = antigenul hepatitic B central (core)
AgHBe = antigenul hepatitic Be
AgHBs = antigenul hepatitic B de suprafață
AgHNANB = antigenul hepatitic non A — non B
ALAT = alaninaminotransferaza
anti-HBc = anticorpi HBc
anti-HBe = anticorpi HBe
anti-HBs = anticorpi HBs
anti-VEB = anticorpi VEB
anti-VHA tip IgM = anticorpi de tip IgM față de virusul hepatitic A
anti-VHD = anticorpi față de virusul hepatitic D (delta)
CID = coagulare intravasculară diseminată
CIE = contraimunoelectroforeză
ELISA = Enzyme-Linked-Immunosorbeat Assay (testul imunoenzimatic)
Gamma-GT = gamma-glutamiltranspeptidază
GOT = transaminaze glutamoxalacetice
GPT = transaminaze glutampiruvice
HAVB = hepatita acută cu virus B
HC = hepatita cronică
HCA = hepatita cronică agresivă (activă)
HCAVB = hepatita cronică agresivă (activă) cu virus B
HCNANB = hepatita cronică non A — non B
HCP = hepatita cronică persistentă
HCPVB = hepatita cronică persistentă cu virus B
HLA = Human Leucoytes Antigen (antigene de histocompatibilitate)
HNANB = hepatita non A — non B
HVA = hepatita virală acută
HVD = hepatita virală D (delta)
ID = imunodifuzie

Scanned with OKEN Scanner

IgM anti HBc = anticorpi HBc din clasa IgM
LDL = Low Density Lipoproteins (lipoproteine cu densitate joasă)
LMP = Liver Membrane Protein (antigen al membranei hepatocitare)
LSP = Liver Specific Protein (alt antigen al membranei hepatocitare)
NK = Natural Killer (limfocite „nativ ucigaşe")
Pi = Protease inhibitor (sistemul inhibitorilor de proteaze)
RIA = Radio-Immune-Assay (testul radioimun)
THCA = acidemia trihidroxicoprostanică
VEB = virusul Epstein-Barr
VHA = virusul hepatitic A
VHB = virusul hepatitic B
VHC = virusul hepatitic C
VHNANB = virusul hepatitic non A — non B
VIC = verde de indocianină
VIH = virusul imunodeficienței umane

Cuprins

Pag.

CUVÎNT INTRODUCTIV 3
LISTA DE ABREVIERI 5
1. ABORDAREA DIAGNOSTICĂ A COPILULUI ICTERIC (ICTERE CU BILIRUBINĂ CONJUGATĂ) 13
1.1. *Diagnosticul diferențial al icterului cu bilirubină conjugată* 13
1.2. *Semiologia clinică hepatobiliară* 13
1.2.1. *Anamneza* 15
1.2.2. *Simptomatologia* 15
1.2.3. *Datele examenului clinic obiectiv* 16
1.3. *Examenele de laborator și paraclinice de explorare hepatică* 16
1.3.1. *Testele de explorare a funcției hepatice* 16
1.3.1.1. Testele de inflamație mezenchimală 16
1.3.1.2. Testele de citoliză hepatică 17
1.3.1.3. Testele de explorare a funcției excretobiliare 17
1.3.1.4. Testele care evidențiază afectarea funcțiilor metabolice și de detoxifiere a ficatului (sindromul hepatopriv) 18
1.3.2. *Mijloace de diagnostic ultrasonic, radiologic și radioizotopic în patologia hepatică* 18
1.3.3. *Puncția biopsie hepatică* 19
1.4. *Explorări pentru diagnosticul etiologic al hepatopatiilor acute și cronice* 19
1.5. *Investigația căilor biliare* 19
1.5.1. *Testele funcționale hepatice* 19
1.5.2. *Radiografia abdominală simplă* 20
1.5.3. *Ecografia abdominală* 20
1.5.4. *Colecistografia orală* 20
1.5.5. *Colangiografia endovenoasă* 20
1.5.6. *Explorarea radioizotopică a căilor biliare* 20
1.5.7. *Colangiografia percutană transhepatică* 21
1.5.8. *Coledocopancreatografia endoscopică retrogradă* 21
1.5.9. *Laparoscopia și puncția biopsie hepatică* 21
1.6. *Abordarea diagnostică a principalelor sindroame clinico-biologice întîlnite la copilul cu icter cu bilirubină conjugată* 21
1.6.1. *Sindromul hepatitic acut* 21
1.6.1.1. Anamneza 22
1.6.1.2. Examenul clinic 22
1.6.1.3. Examenele paraclinice de screening 22
1.6.1.4. Examenele pentru diagnosticul etiologic 22
1.6.2. *Sindromul hepatitic cronic* 24
1.6.2.1. Anamneza 24
1.6.2.2. Examenul clinic 24
1.6.2.3. Examenele paraclinice de screening 24
1.6.2.4. Examenele paraclinice de diagnostic etiologic 24
1.6.2.5. Examenele paraclinice pentru stabilirea tipului clinico-evolutiv de hepatopatie cronică 25
1.6.3. *Sindromul colestatic* 25
1.6.3.1. Anamneza 25

Pag.

1.6.3.2. Examenul clinic 26
1.6.3.3. Examenele paraclinice de screening 26
1.6.3.4. Examenele paraclinice de diagnostic etiologic 26
2. COLESTAZELE NOU-NĂSCUTULUI ŞI SUGARULUI 28
2.1. *Semne comune ale colestazelor extra- şi intrahepatice* 28
2.2. *Diferenţierea celor două tipuri de colestaze* 28
2.3. *Colestazele extrahepatice* 30
2.3.1. *Atrezia de căi biliare extrahepatice* 30
2.3.1.1. Patogenie 30
2.3.1.2. Tablou clinic şi paraclinic 32
2.3.1.3. Evoluţie şi complicaţii 37
2.3.1.4. Tratament 37
2.3.2. *Chistul de coledoc* 40
2.3.3. *Alte cauze de colestază extrahepatică* 41
2.4. *Colestazele intrahepatice cu căi biliare extrahepatice permeabile* 41
2.4.1. *Hepatita neonatală* 41
2.4.2. *Atrezia căilor biliare intralobulare sau hipoplazia ductulară (canaliculară)* 41
2.4.3. *Deficitul de alfa$_1$-antitripsină* 42
2.4.4. *Maladia Byler* 43
2.4.5. *Colestaza familială recurentă cu limfedem (sindromul D'Aagenaes)* . . 43
2.4.6. *Colestaza familială recurentă benignă (sindromul Summerskill-Walshe)* 43
2.4.7. *Sindromul de bilă groasă* 43
2.4.8. *Mucoviscidoza* 43
2.4.9. *Maladia Niemann-Pick* 44
2.4.10. *Alte maladii metabolice* 44
2.4.11. *Hemangiomatoza multiplă* 44
2.4.12. *Sindromul Zellweger* 44
2.4.13. *Colestazele cronice constituţionale* 44
2.4.14. *Alimentaţia parenterală prelungită* 45
2.4.15. *Colestazele medicamentoase* 45
2.5. *Tratamentul medical al colestazelor nou-născutului şi sugarului* 45
3. SINDROMUL HEPATITEI NEONATALE 46
4. COLESTAZELE COPILULUI 59
4.1. *Caracterele comune ale colestazelor copilului mare* 59
4.1.1. *Aspecte clinice* 60
4.1.2. *Examene complementare* 61
4.1.3. *Indicaţii chirurgicale* 62
4.2. *Colestaze de origine extrahepatică* 64
4.2.1. *Chistul de coledoc* 64
4.2.1.1. Aspecte generale 64
4.2.1.2. Anatomie patologică 64
4.2.1.3. Etiologie şi patogenie 66
4.2.1.4. Tablou clinic 66
4.2.1.5. Explorări paraclinice 67
4.2.1.6. Diagnostic 67
4.2.1.7. Evoluţie şi complicaţii 67
4.2.1.8. Tratament 67
4.2.2. *Stenoza congenitală a porţiunii inferioare a coledocului* 70
4.2.3. *Fistula traheo-biliară congenitală* 70
4.2.4. *Duplicaţia tractului biliar şi a veziculei biliare* 71
4.2.5. *Tumorile căilor biliare* 71
4.2.6. *Dilataţia acută necalculoasă a veziculei biliare* 71
4.2.7. *Compresiunea extrinsecă a căii biliare principale* 72
4.3. *Colestaze de origine intrahepatică* 72
4.3.1. *Colestaze cu alterarea anatomică a căilor biliare intrahepatice* 73
4.3.1.1. Hipoplazia ductulară sindromatică 74
4.3.1.2. Hipoplazia ductulară izolată (nesindromatică) 77
4.3.1.3. Dilataţia congenitală a căilor biliare intrahepatice (maladia Caroli) 78
4.3.2. *Colestaze fără alterarea anatomică a căilor biliare intrahepatice* 79
4.3.2.1. Colestaza familială intrahepatică severă (maladia Byler) . . . 79

Pag.

4.3.2.2. Colestaza familială recurentă benignă (sindromul Summerskill-Walshe) 81
4.3.2.3. Sindromul D'Aagenaes 83
4.3.2.4. Colestaza prelungită secundară unei hepatite virale 84
4.3.2.5. Colestaze de origine medicamentoasă 84

5. HEPATITELE NOU-NĂSCUTULUI 85
5.1. *Hepatitele nevirale* 85
5.1.1. *Hepatitele cu piogeni* 85
5.1.2. *Abcesul hepatic neonatal* 88
5.1.3. *Hepatita din tuberculoza congenitală* 90
5.1.4. *Hepatita sifilitică neonatală* 90
5.1.5. *Hepatita toxoplasmozică* 92
5.1.6. *Tratamentul hepatitelor nevirale* 93
5.2. *Hepatitele virale* 94
5.2.1. *Hepatita cu virus B* 94
5.2.2. *Hepatita din boala incluziilor citomegalice* 97
5.2.3. *Hepatita herpetică* 99
5.2.4. *Hepatita cu virus Coxsackie B* 100
5.2.5. *Hepatita din rubeola congenitală* 101
5.2.6. *Alte hepatite virale* 102
5.2.7. *Tratamentul hepatitelor virale* 102
5.2.8. *Măsuri profilactice în hepatitele virale* 103

6. HEPATITELE ACUTE ALE COPILULUI 105
6.1. *Hepatitele acute virale A, B, D (cu antigen delta), C (NANB posttransfuzională), E (NANB de tip enteral)* 105
6.1.1. *Hepatita A* 106
6.1.2. *Hepatita B* 111
6.1.3. *Hepatita D (asociată cu antigenul delta)* 126
6.1.4. *Hepatita C (hepatita NANB posttransfuzională)* 129
6.1.5. *Hepatita E (hepatita NANB de tip enteral)* 131
6.2. *Alte hepatite acute virale* 131
6.2.1. Mononucleoza infecțioasă 131
6.2.2. *Infecția cu virus citomegalic (boala incluziilor citomegalice)* 133
6.2.3. *Infecția cu virusul herpes simplex* 134
6.3. *Hepatite acute determinate de alți agenți infecțioși* 134
6.3.1. *Leptospiroza* 135
6.3.2. *Bruceloza* 137
6.3.3. *Tuberculoza hepatică* 137
6.3.4. *Sifilisul hepatic* 138
6.3.5. *Septicemiile și ficatul* 138
6.3.6. *Abcesul hepatic* 138

7. BOLI GENERALE CU DETERMINARE HEPATICĂ ÎNSOȚITE DE ICTER CU HIPERBILIRUBINEMIE CONJUGATĂ 140

8. BOLI PARAZITARE ALE FICATULUI ȘI CĂILOR BILIARE ÎNSOȚITE DE ICTER CU BILIRUBINĂ CONJUGATĂ 144
8.1. *Parazitoze însoțite de afectarea căilor biliare intra sau extrahepatice* 144
8.2. *Parazitoze cu afectare hepatică izolată sau determinantă* 144
8.2.1. *Amibiaza* 144
8.2.2. *Echinococoza (hidatioza, chistul hidatic)* 145
8.2.3. *Distomatoza* 147
8.2.4. *Distomatozele Extremului Orient (Opistorchiazele)* 147

9. HEPATOPATIILE TOXICE 148
9.1. *Sindroame întîlnite în clinică și principalele produse toxice cauzale* 149
9.1.1. *Interferențe cu metabolismul bilirubinei* 149
9.1.2. *Leziuni pseudohepatitice* 149
9.1.2.1. Hepatopatii cu componentă predominant citolitică 149
9.1.2.2. Hepatopatii cu componentă predominant colestatică 152
9.1.2.3. Forme mixte de hepatite toxice (cu componentă citolitică și colestatică) 153
9.1.2.4. Hepatopatii cu componentă predominant steatozică 153

Pag.

9.1.3. *Manifestări hepatice diverse* 154
9.1.3.1. Hepatite granulomatoase 154
9.1.3.2. Leziuni vasculare hepatice 155
9.1.3.3. Reacții de tip tumoral 156
10. STEATOZA HEPATICĂ 157
11. HEPATITELE CRONICE 161
11.1. *Definiție* 161
11.2. *Criterii de diagnostic* 161
11.2.1. *Criterii clinice* 161
11.2.2. *Criterii biochimice* 162
11.2.3. *Criterii histologice* 162
11.2.4. *Criterii care permit suspicionarea etiologiei virale a HC* 164
11.3. *Aspecte și tipuri histopatologice de HC* 165
11.3.1. *Hepatita cronică persistentă (HCP)* 165
11.3.2. *Hepatita cronică agresivă (HCA)* 165
11.4. *Etiologie* 169
11.4.1. *Hepatite cronice de etiologie virală (HC postvirale)* 169
11.4.2. *Hepatite cronice de alte cauze* 169
11.5. *Patogenie* 170
11.5.1. *Patogenia hepatitei cronice cu virus B (HCVB)* 170
11.5.2. *Patogenia HC postvirale non A — non B* 172
11.5.3. *Patogenia HCA autoimune („hepatita lupoidă")* 172
11.5.4. *Patogenia HC medicamentoase și toxice* 173
11.6. *Tablou clinic și biologic* 173
11.6.1. *Tabloul clinic și biologic al HCPVB* 173
11.6.2. *Tabloul clinic și biologic al HCP de alte etiologii* 175
11.6.3. *Tabloul clinico-biologic al HC lobulare* 175
11.6.4. *Tabloul clinico-biologic al HCA Ag HB_s (—) (hepatita cronică autoimună, HC „lupoidă")* 175
11.6.5. *Tabloul clinico-biologic al HCAVB* 178
11.6.6. *Tabloul clinico-biologic al HC virale non A — non B* 181
11.6.7. *Tabloul clinico-biologic al HC toxico-medicamentoase* 181
11.7. *Abordarea diagnosticului la bolnavul cu HC* 181
11.8. *Evoluția naturală și prognosticul* 185
11.8.1. *Evoluția naturală a HCP* 185
11.8.2. *Evoluția naturală a HC lobulare* 185
11.8.3. *Evoluția naturală a HCA autoimune* 185
11.8.4. *Evoluția naturală a HCAVB* 185
11.8.5. *Evoluția naturală a HC non A — non B* 186
11.9. *Tratament* 186
11.9.1. *Măsuri de tratament cu caracter general* 186
11.9.1.1. Regimul de activitate 186
11.9.1.2. Dietetica hepatitelor cronice 187
11.9.1.3. Climatoterapia și curele hidrominerale 188
11.9.1.4. Evitarea noxelor hepatice 188
11.9.2. *Tratamentul HCP* 188
11.9.3. *Tratamentul HCA autoimune* 189
11.9.4. *Tratamentul HCAVB* 190
11.9.4.1. Corticoterapia 190
11.9.4.2. Terapia imunomodulantă 190
11.9.4.3. Terapia antivirală 190
11.9.5. *Măsuri terapeutice cu caracter funcțional* 191
12. CIROZELE HEPATICE 192
12.1. *Definiție* 192
12.2. *Frecvență și importanță* 192
12.3. *Clasificare* 192
12.4. *Etiologie* 194
12.5. *Patogenie* 195
12.6. *Anatomie patologică* 196

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

12.7. *Tablou clinic* 200
12.8. *Diagnostic* 203
12.9. *Evoluție, complicații, prognostic* 204
12.10. *Profilaxie și tratament* 205
13. BOLI GENETICE DE METABOLISM ÎNSOȚITE DE ICTER CU BILIRUBINĂ CONJUGATĂ 208
13.1. *Galactozemia congenitală* 208
13.2. *Intoleranța ereditară la fructoză* 211
13.3. *Glicogenoza tip III (glicogenoza hepatomusculară, limit-dextrinoza, boala Cori, boala Forbes)* 212
13.4. *Glicogenoza tip IV (amilopectinoza, maladia Andersen)* 214
13.5. *Maladia Niemann-Pick* 215
13.6. *Boala Gaucher* 218
13.7. *Boala Wolman* 220
13.8. *Tirozinoza congenitală (tirozinoza Sakai)* 221
13.9. *Deficitul de alfa$_1$ — antitripsină* 222
13.10. *Boala Wilson (degenerescența hepato-lenticulară, DHL)* 224
13.11. *Hiperbilirubinemii conjugate genotipice* 227
13.11.1. *Sindromul Dubin-Johnson* 227
13.11.2. *Sindromul Rotor* 233
13.11.3. *Colestaze genotipice recurente și/sau persistente* 237
14. ANOMALII STRUCTURALE GENETICE SAU FAMILIALE ALE FICATULUI ȘI CĂILOR BILIARE ÎNSOȚITE DE ICTER CU BILIRUBINĂ CONJUGATĂ 240
14.1. *Fibroza hepatică congenitală (boala fibrochistică hepatică, fibroadenomatoza biliară, fibroangiomatoza biliară))* 240
14.2. *Boala polichistică infantilă hepatorenală* 246
14.3. *Dilatația focală a căilor biliare intrahepatice* 248
15. AFECȚIUNI ALE CĂILOR BILIARE ÎNSOȚITE DE ICTER CU BILIRUBINĂ CONJUGATĂ 249
15.1. *Atrezia de căi biliare extrahepatice* (a se vedea cap. 2.3.1) 249
15.2. *Chistul de coledoc* (a se vedea cap. 2.3.2 și 4.2.3) 249
15.3. *Atrezia căilor biliare intralobulare (hipoplazia ductulară)* (a se vedea cap. 2.4.2, 4.3.1.1., 4.3.1.2) 249
15.4. *Litiaza biliară* 249
15.5. *Colecistitele acute* 255
15.6. *Hidropsul vezicular* 256
15.7. *Coleperitoneul* 259

BIBLIOGRAFIE 261

INDEX ALFABETIC 271

1. Abordarea diagnostică a copilului icteric (ictere cu bilirubină conjugată)

1.1. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ICTERULUI CU BILIRUBINĂ CONJUGATĂ

În fața unui bolnav cu colorație galbenă a tegumentelor și mucoaselor, prima problemă de diagnostic pe care trebuie s-o rezolve medicul este *confirmarea icterului și încadrarea într-una din cele două mari categorii fiziopatologice — icterul prin creșterea bilirubinei neconjugate* (icterul hemolitic, icterul prehepatic) *și icterul prin creșterea predominantă a bilirubinei conjugate**. Confirmarea icterului impune excluderea altor cauze de pigmentație galbenă cutaneo-mucoasă: carotenodermia (determinată de dietele prelungite care conțin morcovi, ca în cazul unor îmbolnăviri diareice trenante și în care excesul de pigment vegetal reținut determină o colorație galbenă mai evidentă palmo-plantar, scaunul și urina sînt normal colorate), colorația galbenă determinată de ingestia unor medicamente ca antimalaricele (chinina, primachinul, atebrina ș.a.).

Colorația icterică a tegumentelor și mucoaselor este determinată de creșterea bilirubinei serice totale la valori de peste 17,1—25,7 μmol/l (peste 1—3 mg/dl).

Încadrarea în categoria icterului cu bilirubinemie conjugată se face pe baza unor argumente de ordin clinic și biologic, înfățișate sintetic în tabelul 1.

1.2. SEMIOLOGIA CLINICĂ HEPATOBILIARĂ

O serie de date ale examenului clinic general al bolnavului permit medicului o orientare etiologică în cazul bolnavului icteric cu hiperbilirubinemie conjugată, examenul centrîndu-se pe o posibilă afectare hepatică și/sau biliară.

---

* Creșterea la peste 15% (25%) a fracțiunii conjugate a bilirubinei serice definește hiperbilirubinemia conjugată (directă) — Sass-Kortsak, 1974.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1

Diagnosticul diferenţial al principalelor forme de icter în practica pediatrică
(după H. Dittmer, 1981)

Parametrul / Tipul icterului	*Icter cu bilirubină neconjugată („prehepatic")*	*Ictere cu bilirubină conjugată*	
		Icter hepatocelular	*Icter colestatic*
1	2	3	4
Circumstanţe etiologice mai frecvente	• Hemoliză • Perturbarea proteinelor transportoare intracelulare Y şi Z (ictere cu bilirubină neconjugată nehemolitice) • Boli cu hematopoieză ineficientă (talasemii, anemii aplastice) • Deficit al glicuronoconjugării	• Hepatite virale acute • Hepatite cronice • Hepatite de alte etiologii • Ciroză hepatică	• Colestaze intrahepatice (hepatite acute şi cronice forme colestatice, ciroză biliară, atrezia căilor biliare intrahepatice, ictere colestatice medicamentoase) • Colestaze extrahepatice: atrezia de căi biliare extrahepatice, tumori, calculoză, parazitoze, pancreatită
Patogenie	Hemoliză; supraîncărcarea funcţiei de conjugare şi excreţie hepatocelulară	Anomalii în captarea, conjugarea şi excreţia bilirubinei de către hepatocit; regurgitarea bilirubinei conjugate	Obstrucţie completă sau incompletă a căilor biliare; perturbarea funcţiei excretorii biliare şi a hepatocitului
Severitatea icterului	În general icter moderat, rareori bilirubina serică ≥ 5 mg/dl (51,4—68,4 µmol/l). Excepţii: imaturitatea funcţiei de glicuronoconjugare sau leziuni parenchimatoase concomitente	Variabilă, deseori icter intens	Variabil, deseori intens În colestazele cronice: icter intens, verdinic, coloraţie brun-negricioasă a tegumentelor (exces de pigment melanic)
Nivelurile bilirubinei conjugate în ser	Iniţial normale, pot fi moderat crescute tardiv (trombi în canaliculele biliare, „sindromul de bilă groasă")	Predominant crescută	Predominant crescută; în stadiile tardive poate creşte şi bilirubina neconjugată*
Bilirubinurie	Absentă	Prezentă	Prezentă
Urobilinogen urinar	Crescut (+ → ++)	Crescut (+) sau normal	Scăzut sau normal**
Hemoglobina	Frecvent scăzută (icter hemolitic)	Normală	Normală
Sideremia	Crescută (hemoliză)	Crescut (semn de hepatocitoliză)	Normală
Haptoglobina serică	Scăzută (hemoliză)	Normală	Normală
Durata de viaţă a eritrocitelor	Scăzută (hemoliză)	Normală	Normală
Reticulocitoză	Crescută (hemoliză)	Normală	Normală

* Ca urmare a perturbării echilibrului chimic, o parte din bilirubina neconjugată retrodifuzează din hepatocit şi poate determina valori serice uşor crescute, în absenţa hemolizei.

** Urobilinogenul urinar depinde de cantitatea de pigment biliar ajunsă în intestin (în colestază scăzut); în plus, este perturbat ciclul enterohepatic al pigmenţilor biliari.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1 (continuare)

1	2	3	4
Probele funcționale hepatice	Normale	• Alterate • Hipoprotrombinemie rezistentă la vitamina K	• Inițial normale, cu excepția testelor de retenție biliară (FAS crescute, 5 -nucleotidaza crescută, leucinaminopeptidaza crescută) • Hipoprotrombinemie sensibilă la vitamina K

1.2.1. ANAMNEZA

Anamneza trebuie să urmărească :

• caracterul genetic, familial al unor afecțiuni (ex. : hepatopatiile metabolice, unele colestaze ale sugarului și copilului ș.a.) ;

• contextul infecțios în care survine afectarea hepatică (infecții intrafamiliale, contacte în colectivități, posibilitatea infectării prin injecții, vaccinări, testări cutanate, manevre terapeutice, prin recoltări de sînge, prin transfuzii de sînge, în cazul călătoriilor în zone endemice etc.) ;

• factorii alimentari ce pot determina afectare hepatică (subalimentație, malnutriția proteinică, consumul de alcool, aflatoxinele din alimentele mucegăite ș.a.) ;

• utilizarea — cronică îndeosebi — a unor medicamente cu potențial hepatotoxic (clorpromazina, HIN, oxifenisatinul, alfa-metil DOPA, paracetamolul ș.a.) sau apariția icterului după anestezie generală (cu halotan) ;

• prezența în antecedentele bolnavului a unor boli cu posibilă afectare hepatică reactivă (sindroame de malabsorbție, parazitoze gastrointestinale, ulcer gastric sau duodenal, afecțiuni ale veziculei biliare, boli metabolice și endocrine, boli contagioase).

1.2.2. SIMPTOMATOLOGIA

Simptomele care determină pe bolnav să se prezinte la medic în afecțiunile hepatobiliare sînt, în bună măsură, nespecifice : astenia și fatigabilitatea, inapetența, greața, vărsăturile (uneori bilioase), balonarea postprandială, meteorismul, tulburările de tranzit intestinal (diaree sau constipație).

Date clinice mai specifice prezente la internare sînt icterul, însoțit eventual de prurit, cu scaune decolorate și urini pleiocrome, ca și durerea în hipocondrul drept, care poate avea origine biliară (litiază, inflamație, diskinezie, obstrucție malformativă) sau poate fi determinată de procesele patologice care produc distensia capsulei Glisson (inflamațiile hepatice, colestaza extrahepatică, staza sanguină).

Scanned with OKEN Scanner

1.2.3. DATELE EXAMENULUI CLINIC OBIECTIV

Examenul clinic obiectiv poate evidenția următoarele manifestări sugestive pentru o afecțiune hepatobiliară, în afara icterului și a modificărilor de culoare ale scaunului și urinii, anterior menționate :

- modificările de volum și consistență a ficatului : ficatul mărit de volum, moale, cu marginea anterioară rotunjită și suprafață regulată, sensibil la palpare se întîlnește în hepatitele acute, în colestaza extrahepatică și în cazul ficatului de stază ; ficatul moderat mărit de volum, în special lobul stîng, cu consistență moderat crescută, cu suprafață regulată și margine anterioară mai ascuțită se întîlnește în hepatitele cronice ; ficatul dur, moderat mărit de volum, cu suprafața neregulată și marginea anterioară ascuțită se întîlnește în cirozele hepatice de diverse etiologii ;
- splenomegalia este asociată hepatomegaliei în hepatitele acute, hepatitele cronice și cirozele hepatice ;
- leziunile tegumentare de grataj (urmare a pruritului), asociate sau nu cu xantoame și pigmentare cutanată melanică sînt semne de colestază prelungită, ca și asocierea de semne de deficit al vitaminelor liposolubile (vit. A, vit. D, vit. K).
- semnele de hepatopatie cronică evolutivă, care sînt reprezentate de angioamele cutanate (steluțe vasculare, angioame *spider*), eritem palmar, diminuarea pilozității, ginecomastie, tumefacție parotidiană ;
- sindromul hemoragic — purpură, peteșii, echimoze și hematoame la traumatisme minime, epistaxis, gingivoragii — este expresia fie a deficienței factorilor de coagulare sintetizați de ficat (I, II, VII, IX, X, XI), fie a deficitului de vitamină K în cadrul malabsorbției vitaminelor liposolubile din colestazele cronice ;
- semnele de hipertensiune portală, prezente — de regulă — în hepatopatiile cronice avansate (splenomegalie, ascită, circulație colaterală de tip porto-cav) ;
- formațiunile tumorale palpabile în hipocondrul drept (hidrops vezicular, chist de coledoc) ;
- durerea la palpare în hipocondrul drept (care poate avea origine hepatică sau biliară, dar și duodenală sau colonică) sau în zona veziculară (durere în inspir profund, adesea cu oprirea reflexă a respirației, constituind semnul Murphy din inflamațiile veziculei biliare).

1.3. EXAMENELE DE LABORATOR ȘI PARACLINICE DE EXPLORARE HEPATICĂ

1.3.1. TESTELE DE EXPLORARE A FUNCȚIEI HEPATICE

1.3.1.1. **Testele de inflamație mezenchimală**

Sînt reprezentate în primul rînd de *modificările cantitative ale proteinelor plasmatice* : creșterea gamma-globulinelor, scăderea și chiar inversarea raportului normal albumine/globuline în ser (normal = 1,2—1,8), eviden-

Scanned with OKEN Scanner

țiabile și electroforetic, ca și de *testele de floculare* (testele de labilitate serică), expresie a aceluiași dezechilibru al proteinelor serice (testul Mac Lagan, testul Kunkel-fenol, testul cu sulfat de zinc ș.a.). Pe plan imunologic, activarea mezenchimului hepatic se traduce prin *creșterea imunoglobulinelor serice*, determinată prin metode imunochimice (IgM crescute în hepatitele acute, IgG crescute îndeosebi în hepatitele cronice, IgA crescute în ciroza biliară și, uneori, în hepatitele cronice).

1.3.1.2. Testele de citoliză hepatică

a) *Enzimele hepatice.* Determinarea activității serice a unor enzime hepatocelulare (cu localizare în citosolul hepatocitului și în mitocondrii), deși nespecifice constituie un marker de leziune hepatocitară (nu indică, în general, natura și nici nu sînt corelații totdeauna constante cu gradul afectării hepatocitare). Dintre enzimele-markeri ai necrozei hepatocelulare, de uz curent sînt *aminotransferazele* (transaminazele): determinarea activității serice a alanin aminotransferazei (ALAT, transaminaza glutamic-pirurică, TGP) și aspartat aminotransferazei (ASAT, transaminaza glutamic-oxalică, TGO). Valorile normale sînt, la copil, între 5 și 40 u.i./l; valori crescute se întîlnesc în hepatopatiile acute și cronice caracterizate prin procese de necroză hepatocelulare. Alte enzime hepatice corelate cu necroza hepatocelulară, dar care n-au intrat în uz curent sînt: sorbitol dehidrogenaza, izocitric dehidrogenaza, dehidrogenaza lactică (LDH, glutamat dehidrogenaza) și ornitin-carbamil transferaza (OCT).

b) *Valorile crescute ale fierului seric și cuprului seric* sînt, de asemenea, indicative pentru sindromul de hepatocitoliză.

1.3.1.3. Testele de explorare a funcției excretobiliare

a) *Valorile bilirubinei serice.* Concentrația serică totală și fracțiunea conjugată sînt crescute în icterele hepatocelulare și icterele colestatice.

b) *Prezența pigmenților biliari în urină.* Se evidențiază fie prin teste biochimice calitative, fie prin metode rapide, de colorație (ex. *sticks*-urile Ictotest ® pentru diagnosticul rapid al bilirubinuriei).

c) *Urobilinogenul urinar* este crescut în icterele hepatocelulare, dar, în icterele colestatice, cantitățile de urobilinogen excretate în urină sînt scăzute, datorită cantității reduse de pigmenți prezenți în duoden și datorită afectării ciclului enterohepatic al pigmenților biliari.

d) *Determinarea prezenței în cantități crescute a sărurilor biliare în sînge.* Funcția excretorie majoră a hepatocitului o constituie excreția sărurilor biliare în bilă; retenția acestora în cantități crescute în sînge se produce, în principal, în afecțiunile hepatobiliare (hepatite, sindroame de colestază). Valorile normale sînt sub 6 mmol/l.

e) *Determinarea activității serice a unor enzime hepatocitare legate de funcția excretorie biliară.* Concentrațiile serice ale *fosfatazei alcaline serice* (FAS) sînt crescute în hepatopatiile în care există o perturbare a excreției hepatice, înainte de a se evidenția creșteri notabile ale bilirubinei serice. Valorile normale sînt: 0—1 lună: 50—110 u.i./l; peste 1 lună: 60—200 u.i./l; la pubertate: pînă la 240 u.i./l. *5'-nucleotidaza* (5-NT) și *leucin-aminopeptidaza* (LAP) sînt, de asemenea, enzime a căror activitate este crescută în ser în afecțiunile

caracterizate prin perturbarea excreției biliare. *Gamma-glutamiltranspeptidaza* (γ-GT), enzimă localizată în membrana hepatocitară, dar și în microzomi și în fracțiunea solubilă, are activitate crescută în ser în sindroamele colestatice și obstrucția căilor biliare extrahepatice; la copil valorile normale sînt de 0—45 u.i./l.

f) *Colesterolul seric, lipemia și fracțiunile lipidice serice.* Colesterolul seric are valori crescute în obstrucțiile biliare cronice și în colestaza intrahepatică. Valorile normale sînt: la nou-născut: 50—150 mg/dl; între 6 săptămîni și 1 an: 90—200 mg/dl; la copilul peste 1 an: 120—160 mg/dl. Lipidele serice totale, fosfolipidele și fracțiunea LDL a lipoproteinelor serice sînt, de asemenea, crescute în sindroamele colestatice.

1.3.1.4. Testele care evidențiază afectarea funcțiilor metabolice și de detoxifiere a ficatului (sindromul hepatopriv)

a) *Retenția BSP.* BSP constituie o substanță exogenă captată rapid de ficat și — după conjugare — excretată în bilă. După injectarea i.v. a 5 mg/kg în soluție 5% retenția normală în ser nu depășește 5% la 45 minute de la injectare. Retenția BSP este crescută într-o mare varietate de afecțiuni hepatice și este influențată și de numeroase afecțiuni extrahepatice. Valoarea sa constă, în prezent, în diagnosticul sindromului Dubin-Johnson, varietate de hiperbilirubinemie conjugată genotipică (a se vedea cap. 13.11.1.) și nu mai constituie un test de rutină în practica clinică.

b) *Testele de explorare a capacității de sinteză proteică. Scăderea albuminemiei* constituie o dovadă de insuficiență hepatocelulară. O dovadă des utilizată a perturbării sintezelor proteice hepatocitare o constituie *evidențierea sintezei scăzute a factorilor coagulării produși de ficat* (fibrinogenul, factorii II, VII, IX, X și XI). Se utilizează în practică *determinarea timpului Quick** (timpul de protrombină, timpul de coagulare a plasmei oxalatate și deplachetate prin centrifugare; valorile normale — în funcție și de martor — sînt de 12—15 s; indicele de protrombină normal este de 85—100%; timpul Quick este în raport cu concentrația plasmatică a factorilor II, V, VII și X).

Expresie a perturbării funcțiilor de sinteză și metabolice hepatocelulare constituie și: *scăderea colesterolului esterificat, scăderea pseudocolinesterazei serice, a ceruloplasminei serice și a lipoproteinelor serice.*

c) *Nivelurile sanguine crescute ale amoniacului* (amoniemia normală nedepășind 20 µmol/l sau 600 µh/l sînt corelate cu severitatea afectării funcției de detoxifiere hepatocelulară, în absența unor șunturi portocave evidente.

1.3.2. MIJLOACE DE DIAGNOSTIC ULTRASONIC, RADIOLOGIC ȘI RADIOIZOTOPIC ÎN PATOLOGIA HEPATICĂ

A. *Ecografia abdominală.* Metodă de diagnostic neinvaziv, prin perfecționările mai recente aduse tehnicilor — ecografia „în timp real", ecotomografia — ecografia abdominală are, în prezent, o deosebită utilitate și în

---

* Întrucît factorii II, VII, IX și X sînt vitamino-K dependenți, timpul de protrombină este modificat și de malabsorbția vitaminei K din sindroamele colestatice. Testul Koller constă în repetarea timpului de protrombină după 3 zile de administrare a vitaminei K_1 (10 mg/zi, intramuscular). Normalizarea sa indică malabsorbția vitaminei K, testul Koller fiind un mijloc util de diferențiere între icterele colestatice și icterele hepatocelulare.

Scanned with OKEN Scanner

explorarea hepatică. Pe lîngă valoarea în diagnosticul tumorilor hepatice, al formațiunilor lichidiene (chiste, abcese), ecografia abdominală permite determinarea adecvată a mărimii ficatului și splinei, ca și aprecierea mărimii vaselor sanguine care irigă sau drenează ficatul (mărimea și lumenul venei porte, mărimea și lumenul vaselor suprahepatice) și al căilor biliare intrahepatice. De asemenea, ghidează explorarea prin puncție biopsie a unor zone anume din parenchimul hepatic.

B. *Scintigrafia hepatică.* Utilizînd ca trasori radioactivi $^{99m}Tc^{-}$ sau ^{198}Au coloidal, scintigrafia hepatică are valoare de examen de *screening* și în hepatopatiile cronice active și în ciroza hepatică, permițînd aprecierea dimensiunilor ficatului, scăderea preluării radioizotopului cu tip de distribuție parenchimatoasă neomogen — ca urmare a remanierilor de vascularizație — precum și demonstrarea creșterii preluării splenice.

1.3.3. PUNCȚIA BIOPSIE HEPATICĂ

Utilizîndu-se la copil îndeosebi tehnicile percutane, examenul histopatologic hepatic prin puncție biopsie hepatică este indicat în prezent în investigarea hepatomegaliilor de etiologie neprecizată, în diferențierea hiperbilirubinemiilor conjugate la sugar, în diagnosticul și urmărirea evoluției hepatitelor cronice, în diagnosticul bolilor de tezaurizare și altor anomalii congenitale de metabolism, în diagnosticul hepatitelor toxic-medicamentoase sau de iradiere, în diagnosticul diferențial al hiperbilirubinemiilor conjugate cronice sau recurente etc. În afara tehnicilor histopatologice uzuale, examenul histologic poate fi completat cu studii histoenzimologice, cu examene în imunofluorescență pentru detectarea antigenelor virale hepatocitare și cu examenul în microscopie electronică.

1.4. EXPLORĂRI PENTRU DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL HEPATOPATIILOR ACUTE ȘI CRONICE

Sînt în prezent disponibile, pentru diagnosticul etiologic, *tehnici imunochimice* (ex. dozarea alfa-1-antitripsinei serice, a ceruloplasminei serice), radioimunologice și imunoenzimologice pentru depistarea antigenelor virale, tehnici serologice în infecțiile virale și parazitare hepatice (ex. pentru toxocaroză, toxoplasmoză, leishmanioză, schistosomiază), tehnici parazitologice de determinare a unor paraziți ș.a. ; utilitatea lor va fi detaliată în cap. 1.6.1.4 și 1.6.2.4.

1.5. INVESTIGAȚIA CĂILOR BILIARE

1.5.1. TESTELE FUNCȚIONALE HEPATICE

Au utilitate în aprecierea răsunetului funcțional hepatic al obstrucției biliare, ca și în diagnosticul diferențial (în stadiul precoce) între afecțiunile hepatocelulare și colestaze (astfel, în colestaze se observă o creștere dispro-

Scanned with OKEN Scanner

porțională a enzimelor-markeri ai funcției excretobiliare — FAS, 5′-nucleotidaza — față de enzimele-markeri hepatocelulari ca TGP, γ-GT). Nu permit însă identificarea cu precizie a sediului colestazei, mai ales în cazul hepatitei neonatale și al atreziei căilor biliare extrahepatice.

1.5.2. RADIOGRAFIA ABDOMINALĂ SIMPLĂ

Are valoare doar în diagnosticul calculilor biliari radioopaci sau în evidențierea prezenței aerului în căile biliare (fistulă biliodigestivă).

1.5.3. ECOGRAFIA ABDOMINALĂ

Avantajele acestei metode neinvazive de explorare o fac să fie utilizată de rutină în prezent în diagnosticul afecțiunilor biliare, permițînd evidențierea litiazei biliare, a dilatației căilor biliare intrahepatice în obstacolele biliare extrahepatice, a obstrucției mecanice a căilor biliare prin chist de coledoc ș.a.

1.5.4. COLECISTOGRAFIA ORALĂ

Permite evidențierea calculilor biliari radioopaci, determinarea capacității de concentrare a substanței de contrast de către vezicula biliară, a capacității de contracție a acesteia după un prînz colecistokinetic*, ca și diagnosticarea unei malformații veziculare. Este însă contraindicată la valori ale bilirubinei serice peste 34 mmol/l și — în unele cazuri — nu se reușește opacifierea adecvată a veziculei biliare, chiar în absența unor anomalii anatomice sau funcționale la acest nivel.

1.5.5. COLANGIOGRAFIA ENDOVENOASĂ

Este tehnica utilizată la copil pentru evidențierea arborelui biliar extrahepatic, dar tehnica este relativ dificilă și accidentele posibile impun selecționarea adecvată a bolnavilor (contraindicată în caz de icter și valori ale bilirubinei serice peste 34 mmol/l, la bolnavi cu limitare a funcției renale ș.a.).

1.5.6. EXPLORAREA RADIOIZOTOPICĂ A CĂILOR BILIARE**

Utilizarea tehnicilor de apreciere a excreției rozului bengal marcat radioactiv ^{131}I sau ^{129}I în scaun are valoare diagnostică în colestazele extrahepatice. Dificultatea principală — îndeosebi la sugar — o constituie recoltarea scaunelor necontaminate de urină (după injectarea i.v. a 1 μC/kg, scaunele trebuie recoltate timp de 72 ore, pentru a determina mărimea excreției

---

* La 1 1/2 ore după prînzul colecistokinetic, vezicula trebuie să se contracte la cel puțin jumătate din volumul inițial și, în acest moment, se evidențiată și calea biliară principală.

** Scintigrafia hepatică cu ^{99m}Tc sau ^{198}Au coloidal permite evidențierea unor obstacole biliare extrahepatice, ca de exemplu chistul de coledoc, dar același lucru este posibil și prin echografie abdominală, tehnică neinvazivă de explorare.

Scanned with OKEN Scanner

substanței radioactive, prin bilă, în instestin). Modificările aduse tehnicilor (înregistrări seriate, comparative, ale radioactivității în regiunea prehepatică și în fosa iliacă dreaptă pe intervale de 48 ore de la injectare) au permis creșterea acurateței acestei metode de investigație biliară. În mod normal, substanța radioactivă apare în intestin la 3 ore de la injectare și la 24 de ore se observă clearance-ul complet al substanței din ficat. În caz de obstrucție totală a tractului biliar, se observă retenție prelungită a radioizotopului în ficat, cu apariția de cantități considerabile de radiație la nivelul rinichiului și vezicii urinare și neapariția substanței în colon, chiar după 48 de ore.

Raportările procentuale ale substanței eliminate în scaun au arătat că la sugarul și copilul normal, 27—71% din cantitatea de substanță radioactivă injectată se elimină prin scaun; valorile patologice sînt sub 10% și semnifică obstrucția biliară.

Valoarea acestei tehnici rezidă în special în diagnosticul diferențial al hepatitei neonatale de atrezia de căi biliare extrahepatice.

1.5.7. COLANGIOGRAFIA PERCUTANĂ TRANSHEPATICĂ

Tehnică de investigație specială, practicabilă doar în instituțiile foarte specializate, se practică în cazurile de icter obstructiv (bilirubinemie peste 34 mmol/l) pentru diferențierea colestazelor intra- și extrahepatice, ca și pentru localizarea obstacolului pe căile biliare extrahepatice, preoperator.

1.5.8. COLEDOCOPANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICĂ RETROGRADĂ

Este, de asemenea, o tehnică de investigație dificilă la copil, indicațiile fiind rezervate unor cazuri deosebite pentru evidențierea permeabilității sau obstrucției căii biliare principale.

1.5.9. LAPAROSCOPIA ȘI PUNCȚIA BIOPSIE HEPATICĂ

Laparoscopia și laparotomia exploratorie pot finaliza diagnostic unele cazuri deosebite de ictere colestatice la copil, în timp ce PBH aduce argumente histologice utile în diferențierea colestazelor intrahepatice de cele extrahepatice (a se vedea cap. 2.2).

1.6. ABORDAREA DIAGNOSTICĂ A PRINCIPALELOR SINDROAME CLINICO-BIOLOGICE ÎNTÎLNITE LA COPILUL CU ICTER CU BILIRUBINĂ CONJUGATĂ

1.6.1. SINDROMUL HEPATITIC ACUT

Se caracterizează, clinic, prin următoarele elemente: istoric recent de boală; cel mai adesea context infecțios și/sau stare febrilă sau subfebrilă; astenie, alterarea stării generale; icter; simptome digestive (anorexie, vărsături, diaree sau constipație); durere localizată în hipocondrul drept; hepatomegalie și splenomegalie.

Scanned with OKEN Scanner

1.6.1.1. Anamneza

Trebuie să urmărească îndeosebi elementele capabile să sprijine supozițiile de diagnostic etiologic : situația epidemiologică familială și în colectivitate (hepatită virală A, mononucleoză infecțioasă, leptospiroze etc.) ; alimentele (consum de pește crud, ouă de rață, carne de pasăre, ficat de oaie) și calitatea apei potabile ; medicamentele cu potențial hepatotoxic ; transfuziile de sînge, plasmă sau produse de sînge (posibilitatea infecției cu VHB sau VH NANB).

1.6.1.2. Examenul clinic

Va fi centrat pe depistarea următoarelor aspecte : icter/subicter, sindrom hemoragic, mărimea, consistența și sensibilitatea ficatului la palpare, mărimea splinei, prezența adenopatiilor, aspectul urinii și scaunelor, semnele neurologice (conștiență, semne extrapiramidale etc.), prezența altor focare de infecție concomitentă.

1.6.1.3. Examenele paraclinice de screening

Constau în testele de explorare a metabolismului bilirubinei (bilirubinemie, pigmenți biliari în urină, urobilinogen urinar), testele de labilitate serică, determinarea activității enzimelor hepatice (teste de citoliză), determinarea proteinelor serice totale și a profilului electroforetic al proteinelor serice, determinarea timpului de protrombină (semn de insuficiență hepatocelulară).

1.6.1.4. Examenele pentru diagnosticul etiologic

În caz de suspiciune de hepatită acută infecțioasă. Se vor practica — orientat și în funcție de anamneză și de datele examenului clinic obiectiv — examenele de laborator pentru cele mai frecvente situații etiologice : hemoculturi, uroculturi și alte examene bacteriologice în caz de suspiciune de hepatită microbiană nespecifică ; examene bacteriologice (coproculturi, hemoculturi, uroculturi, biliculturi) și serologice (reacția Widal) în cazul suspiciunii unei salmoneloze icterice ; examenul sîngelui la microscopia în contrast de fază și testele de aglutinare specifice în caz de suspiciune de leptospiroză ; examene coproparazitologice, examenul bilei și teste serologice specifice (inclusiv evidențierea anticorpilor prin tehnici de imunofluorescență) în caz că avem în vedere posibilitatea unei infestații parazitare (toxocaroză, toxoplasmoză, fascioloză, schistosomiază etc.). Suspiciunea de leishmanioză viscerală impune căutarea parazitului în celulele reticuloendoteliale din punctatul medular și practicarea testelor serologice specifice, iar în cazul suspiciunii de malarie identificarea parazitului în frontul de sînge colorat Giemsa (picătură groasă) ; examenul frotiului de sînge periferic și testele serologice (evidențierea AC heterofili și a anti-VEB) în suspiciunea de mononucleoză infecțioasă ; testele pentru depistarea Ag HVA (RIA) și demonstrarea anti-VHA (prin RFC

Scanned with OKEN Scanner

tehnici de imunoaderență)*; testele serologice pentru diagnosticul infecției cu VHB (tabelul 2); IDR, radiografia pulmonară și puncția biopsie hepatică în cazul suspiciunii de tuberculoză miliară; examenul micologic pe fragmentul obținut din PBH în caz de suspiciune de micoză viscerală profundă (actinomicoză); probele de *screening* pentru afecțiunile metabolice ereditare care pot mima o hepatopatie acută**: teste pentru diagnosticul galactozemiei, intoleranței ereditare la fructoză, tirozinemie, cistinoză ereditară, porfirie hepatică, boală Wilson.

TABELUL 2

Aspecte serodiagnostice în infecția cu VHB
(după M. S. Edwards, 1988)

Tipul	Tablou serologic				Interpretare diagnostică
	Ag HB_s	anti-HB_s	anti-HB_c	anti-HB_e IgM	
I	+	−	−	−	În fazele precoce ale infecțiilor acute cu VHB
II	+	−	+	+	În fazele mai tardive ale infecțiilor acute cu VHB
III	+	−	+	−	Infecțiile cronice cu VHB
IV	+	+	+	−	Tablou întîlnit uneori în infecțiile cronice cu VHB, îndeosebi în HCA sau cirozele hepatice active HB_s pozitive
V	−	+	+	−	Aspect serologic de vindecare în infecțiile cu VHB
VI	−	−	+	+	Aspect serologic întîlnit în cursul vindecării infecțiilor acute („fereastra serologică")
VII	−	−	+	−	Tablou serologic la mare interval de timp de la vindecarea infecției sau stare de purtător cronic cu titru mic Ag HB_s
VIII	−	+	−	−	După imunizare activă (vaccinare pentru VHB sau la un receptor de imunoglobuline anti-VHB, la timp îndelungat după infecție, în caz de transport transplacentar de anticorpi la nou-născut sau după transfuzie de singe conținînd anti-HB_s).

* Identificarea particulelor virale în scaun prin tehnici de imunomicroscopie electronică nu a intrat în uz curent.

** Cel mai adesea realizează însă aspect de hepatopatie cronică evolutivă.

Scanned with OKEN Scanner

1.6.2. SINDROMUL HEPATITIC CRONIC

Acest sindrom se caracterizează prin : simptome generale şi gastrointestinale necaracteristice şi inconstante (astenie, inapetenţă, scădere ponderală, dureri în abdomenul superior determinate de efort sau postprandiale, vărsături, diaree, constipaţie, balonare postprandială, sindrom hemoragic : epistaxis, sîngerări gingivale, echimoze la traumatisme minime) ; hepatosplenomegalie, adesea depistată întîmplător la examenul clinic* ; semne clinice de boală hepatică cronică evolutivă : eritem palmar, angioame cutanate („steluţe vasculare"), creşterea de volum a abdomenului, dezvoltarea circulaţiei colaterale abdominale de tip porto-cav ; posibile manifestări extrahepatice asociate („sistemice" : glomerulonefrită membranoasă, poliartrită, vasculită imună, sindrom Sjögren, anemie hemolitică Coombs pozitivă, leucopenie, trombocitopenie ş.a.).

1.6.2.1. **Anamneza**

În multe cazuri lipsesc antecedentele de afectare hepatică anterioară. Anamneza trebuie însă să caute, cu insistenţă, următoarele situaţii care ridică suspicionarea unei hepatopatii cronice : istoric de HVA anterioară (HAVB, HAV non A — non B) sau de hepatită neonatală ; anamneză familială de boală metabolică cu posibilă afectare hepatică (boala Wilson, deficit de alfa-1-antitripsină, tirozinoză, galactozemie ereditară, intoleranţă ereditară la fructoză ş.a.) ; anamneză de colangită recurentă (evoluţie posibilă spre ciroză biliară) ; terapie medicamentoasă de durată cu medicamente potenţial hepatotoxice (thiouracil, clorpromazină, oxifenisatin, alfa-metil DOPA, imipramina ş.a.) ; anamneză de boală caracterizată prin congestie pasivă venoasă cronică (pericardită, boală Ebstein, hipertensiune pulmonară, insuficienţă cardiacă congestivă cronică ş.a.).

1.6.2.2. **Examenul clinic**

Se va centra pe depistarea următoarelor date clinice sugestive : icter, hepa osplenomegalie, meteorism, semnele de boală hepatică cronică evolutivă, semnele de hipertensiune portală în stadiile tardive (ascită, hemoragie digestivă superioară, circulaţie colaterală abdominală de tip porto-cav, hemoroizi).

1.6.2.3. **Examenele paraclinice de screening**

Sînt aceleaşi ca la sindromul hepatitic acut (a se vedea cap. 1.6.1).

1.6.2.4. **Examenele paraclinice de diagnostic etiologic**

În acest cadru sînt cuprinse : examenele serologice pentru infecţia cu virus hepatitic B (a se vedea tabelul 2) ; determinarea unor autoanticorpi (AC antinucleari, antimuşchi neted, antialbumină umană polimerizată,

* Ca şi testele hepatice de screening, care pot fi găsite modificate la un examen de rutin ă

Scanned with OKEN Scanner

antitireoglobulină, antimembrană bazală glomerulară) care susțin diagnosticul de HCA autoimună și — în general — diagnosticul de HCA ; examenele paraclinice pentru diagnosticul unor hepatopatii cronice metabolice (ex. : cupremia, cupruria, ceruloplasmina serică, examenul ocular la lampa cu fantă și determinarea conținutului în cupru al țesutului hepatic pentru boala Wilson, determinarea prin tehnici imunochimice a concentrației alfa-1-antitripsinei serice, examenele de *screening* pentru o gamă largă de afecțiuni metabolice ereditare care pot determina afectare hepatică : galactozemia, intoleranța ereditară la fructoză, tirozinoza congenitală, cistinoza, porfiriile hepatice, hemocromatoza primitivă ș.a.).

1.6.2.5. **Examenele paraclinice pentru stabilirea tipului clinico-evolutiv de hepatopatie cronică**

Conform concepției actuale, hepatopatia cronică reprezintă un continuum de situații patologice, cuprinse între sechelele hepatitelor acute, pe de o parte și ciroza hepatică, termenul final de evoluție, pe de altă parte. Investigațiile cele mai utile pentru încadrarea în rîndul tablourilor clinico-biologice distincte de hepatopatie cronică — HCP, HCA, ciroză hepatică — sînt : scintigrafia hepatică, puncția biopsie hepatică și examenele pentru investigația hipertensiunii portale (tranzit baritat, esofagoscopie pentru evidențierea varicelor esofagiene, splenoportografie și manometrie portală).

1.6.3. SINDROMUL COLESTATIC

Elementele caracteristice sindromului colestatic sînt : icterul (cu dezvoltare lentă, progresivă în colestazele intrahepatice în general și în atrezia de căi biliare extrahepatice în special, sau cu apariție bruscă, după un acces dureros abdominal, însoțit în general de vărsături, ceea ce sugerează un icter obstructiv în cadrul litiazei de căi biliare ; în formele cronice icterul este intens, verdiric și însoțit de colorație brună a pielii) ; pruritul (însoțit de semne obiective : neliniște, leziuni de grataj ; pruritul este permanent, cu exagerare nocturnă, la emoții, în cadrul infecțiilor intercurente) ; scaunele acolice, urinile hipercrome ; prezența xantoamelor (xantoame tuberoase, prezente pe suprafețele de extensie ale mîinii, brațului, la nivelul genunchilor, gleznelor și feselor, pe zonele de presiune ; se asociază cu xantelasma ; dezvoltarea lor este în proporție directă cu nivelul lipidelor serice totale) ; steatoreea (scaune moi, păstoase, decolorate, fetide ; se datorește absenței sau diminuării cantității de săruri biliare ajunse în intestin ; se asociază cu malabsorbția vitaminei D și calciului precum și cu manifestări clinice legate de malabsorbția altor vitamine liposolubile : vitamina A, vitamina K).

1.6.3.1. **Anamneza**

Va fi orientată spre culegerea următoarelor date utile pentru diagnosticul etiologic : momentul și modalitatea apariției icterului colestatic (debutul icterului îndată după naștere sugerează o atrezie de căi biliare extrahepatice ; apariția bruscă a icterului după un episod de dureri abdominale colicative,

Scanned with OKEN Scanner

însoțite de vărsături sugerează litiaza biliară, hidropsul vezicular acut sau colangita ; icterul intermitent datînd în perioada de sugar și însoțit de dureri — sau agitație la sugar — sugerează chistul de coledoc) ; prezența anemiei hemolitice (este un argument în favoarea litiazei biliare, îndeosebi sferocitoza ereditară) ; prezența scaunelor acolice (sugerează obstrucția completă, ca în cazul atreziei de căi biliare) ; prezența hipertermiei și frisoanelor în cursul episoadelor icterice (indică posibilitatea unei colangite) ; nutriția parenterală prelungită la prematur (se poate complica de colestază intrahepatică).

1.6.3.2. **Examenul clinic**

Va fi centrat pe depistarea următoarelor elemente de diagnostic : hepatomegalia (prezența unei hepatomegalii voluminoase, dureroase, este un indiciu pentru colestaza extrahepatică ; în colestazele intrahepatice, ficatul este — în general — ușor sau moderat mărit de volum ; hepatomegalia dură, cu suprafața neregulată este un semn de ciroză biliară) ; prezența unei mase tumorale abdominale (palpabilă subhepatic, paramedian, se poate datora prezenței unui chist de coledoc sau veziculei biliare mărite de volum) ; prezența semnelor de hipertensiune portală (splenomegalie, ascită, circulație colaterală de tip portocav în ciroza biliară).

1.6.3.3. **Examenele paraclinice de screening**

În acest cadru sînt cuprinse : testele paraclinice de retenție biliară (bilirubina conjugată crescută în ser, urobilinogenul urinar normal sau absent, prezența pigmenților biliari în urină, creșterea acizilor biliari și tetrahidroxisărurilor biliare în sînge, stercobilinogenul fecal scăzut, creșterea activității serice a fosfatazelor alcaline serice, 5′-nucleotidazei și leucin-aminopeptidazei, prezența hiperlipemiei, hipercolesterolemiei și creșterea lipoproteinelor serice — LDL) ; examenele de laborator de suferință hepatocelulară (inițial în obstrucția biliară semnele de suferință hepatocelulară lipsesc — îndeosebi transaminazele serice au valori normale sau ușor crescute, sub 100 u.i./ml ; în colestazele prelungite și în ciroza biliară aceste teste sînt constant pozitive).

1.6.3.4. **Examenele paraclinice de diagnostic etiologic**

• Radiografia abdominală simplă poate evidenția litiază biliară (calculii radioopaci).

• Ecografia abdominală are valoare în diagnosticul etiologic al colestazelor (prezența canaliculelor biliare dilatate este un semn de colestază extrahepatică, absența dilatării canaliculelor biliare ridică suspiciunea unei colestaze intrahepatice).

• Obstrucția biliară extrahepatică se poate însoți de semne de coafectare pancreatică (alfa-amilaza serică crescută) și de semne de infecție generale (anemie, hiperleucocitoză cu neutrofilie, hemoculturi pozitive) sau locale (prezența de germeni și leucocite în tubajul duodenal).

Scanned with OKEN Scanner

• Tranzitul gastrointestinal poate evidenția unele cauze de obstrucție biliară extrahepatică (chistul de coledoc, unele anomalii pancreatice).

• Suspiciunea de colestază intrahepatică impune executarea testelor radioizotopice de explorare biliară, colangiografia retrogradă și practicarea PBH.

• Suspiciunea de colestază extrahepatică necesită practicarea testelor radioizotopice de retenție biliară, a PBH și laparotomiei exploratorii însoțită de colangiografie peroperatorie.

• PBH aduce argumente histopatologice valoroase pentru diferențierea colestazelor intra- și extrahepatice (în colestaza intrahepatică se evidențiază hipoplazia canaliculelor biliare intrahepatice; modificări sugestive pentru colestazele extrahepatice sînt: multiplicarea canaliculelor biliare în ariile porte, canaliculele biliare intrahepatice alungite, tortuoase, lărgite și acoperite cu epiteliu cuboidal, prezența trombilor biliari în canaliculele biliare dilatate, prezența lacurilor biliare rezultate din dilatarea și ruperea canaliculelor biliare interlobulare).

Scanned with OKEN Scanner

2. Colestazele nou-născutului şi sugarului

Colestazele nou-născutului şi sugarului au o frecvenţă diferit apreciată de autori, dar nu neglijabilă. Deosebirea dintre colestazele extrahepatice şi intrahepatice este fundamentală şi trebuie făcută cît mai precoce pentru că primele pot beneficia de tratament chirurgical.

2.1. SEMNE COMUNE ALE COLESTAZELOR EXTRA- ŞI INTRAHEPATICE

Reducerea fluxului biliar conduce la retenţie biliară clinică şi biologică. Pe plan clinic se descriu următoarele semne comune celor două tipuri de colestaze: icter al tegumentelor şi mucoaselor, urini hipercrome, scaune decolorate, prurit, hepatomegalie. Aprecierea decolorării scaunelor, a gradului acestei decolorări şi a evoluţiei sale (intermitentă sau permanentă) prin supravegherea zilnică a copilului în mediu spitalicesc permite diferenţierea colestazelor complete de cele incomplete şi a colestazelor permanente de cele intermitente. Pruritul nu apare niciodată înaintea vîrstei de 4—5 luni; el este mai precoce în colestazele intrahepatice decît în colestazele extrahepatice.

Biologic, se întîlnesc următoarele modificări: hiperbilirubinemie conjugată, hiperlipemie, hipercolesterolemie, creşterea în sînge a fosfatazelor alcaline şi a 5'-nucleotidazei, steatoree, mai mult sau mai puţin evidentă. Valori foarte mari ale colesterolului total pot orienta spre o colestază intrahepatică şi anume prin hipoplazie ductulară. Studiul retenţiei de BSP nu are valoare în caz de icter. La aceste date se adaugă cele obţinute prin investigaţii radiologice. Astfel, colangiografia intravenoasă sub perfuzie timp de 12 ore permite excluderea unui obstacol complet pe căile biliare extrahepatice dacă substanţa radioopacă apare în tubul digestiv.

2.2. DIFERENŢIEREA CELOR DOUĂ TIPURI DE COLESTAZE

Diagnosticul diferenţial între colestazele extrahepatice şi intrahepatice se face pe baza datelor anamnestice, clinice şi biologice.

Anamneza corect făcută poate depista în aceeaşi familie alte cazuri de colestază neonatală prelungită, situaţie ce poate orienta spre o atrezie

Scanned with OKEN Scanner

a căilor biliare intrahepatice „sindromatice" sau izolate, spre o mucoviscidoză sau deficit de alfa$_1$-antitripsină.

Examenul clinic permite recunoașterea faciesului particular hipoplaziei ductulare sindromatice sau a celui particular trisomiei 21, ultima afecțiune fiind asociată mai frecvent cu o hepatită neonatală. Examenul clinic poate depista un sindrom de polisplenie cu *situs inversus*, ficat median și simetric, mezenter comun, malformații întîlnite mai frecvent în atrezia de căi biliare extrahepatice. Asocierea colestazei la un nou-născut sau sugar subfebril, cu stare generală alterată, cu prezența unui hidrocel sau unei hernii inghinale sau ombilicale, la nivelul cărora tegumentele au o culoare verzuie, orientează spre o peritonită biliară secundară de obicei perforației spontane a căilor biliare. Pentru diferențierea celor două tipuri de colestază se iau în discuție patru criterii clinice: aprecierea culorii scaunului 10 zile consecutiv, greutatea la naștere, vîrsta la debutul decolorării scaunelor și caracterele hepatomegaliei. În favoarea unei colestaze extrahepatice pledează greutatea normală la naștere, decolorarea precoce, completă și permanentă a scaunelor, hepatomegalia dură. În plus, evoluția lent descrescîndă a icterului pledează pentru colestaza intrahepatică, în timp ce accentuarea progresivă a icterului este un argument în favoarea atreziei de căi biliare extrahepatice.

Urmărirea evoluției clinice necesită prelungirea supravegherii copilului cu sindrom de colestază, fapt care este incompatibil cu necesitatea unei intervenții chirurgicale precoce în caz de atrezie a căilor biliare extrahepatice.

Examenele biologice propuse pentru diferențierea colestazelor complete de cele incomplete sînt puțin evocatoare; aceasta, din cauză că pe de o parte există colestaze intrahepatice complete greu de diferențiat de colestaza din atrezia de căi biliare extrahepatice și, pe de altă parte, există colestaze extrahepatice incomplete la debut, timp de zile sau săptămîni și care devin complete mai tîrziu. Printre aceste examene pot fi citate testul hemolizei *in vitro* în prezența apei oxigenate și testul absorbției vitaminei K. O creștere a alfa-fetoproteinei serice este întîlnită în hepatitele neonatale; determinarea sa prin metode radioimunologice evidențiază totuși o zonă de suprapunere între concentrațiile observate în cursul hepatitelor neonatale și cele constatate în atrezia de căi biliare extrahepatice. Lipoproteina X din ser este prezentă în toate colestazele severe, extra sau intrahepatice; scăderea sa în cursul tratamentului cu colestiramină permite excluderea unei atrezii de căi biliare extrahepatice. Concentrația acizilor biliari în ser este mai crescută, dar în mod nesemnificativ, în cursul atreziei de căi biliare extrahepatice; determinarea raportului chenodezoxicolat/colat nu pare să aibă valoare în diferențierea celor două tipuri de colestaze.

Mai sensibile sînt următoarele investigații: determinarea 5'-nucleotidazei sanguine cu valori mai crescute în atrezia de căi biliare extrahepatice și determinarea în scaun a excreției colatului marcat radioactiv cu carbon (^{14}C), cu valori foarte scăzute în cazul atreziei de căi biliare extrahepatice.

Aceste două ultime investigații au inconvenientul că necesită tehnici laborioase și nu sînt mai sensibile decît testul cu roz Bengal marcat radioactiv cu iod, test mult mai ușor de realizat. Testul constă în administrarea de roz Bengal intravenos și urmărirea excreției în scaun a izotopului injectat timp de 72 de ore. Valori mai mici de 10% din doza injectată se întîlnesc în colestazele complete, corespunzînd în marea majoritate a cazurilor atre-

Scanned with OKEN Scanner

zieí de căi biliare extrahepatice ; o excreție superioară valorii de 20% permite infirmarea obstacolului complet pe căile biliare extrahepatice. Dificultatea survine în colestazele în care excreția este situată între 10 și 20%. Unii autori au propus sensibilizarea testului cu roz Bengal radioactiv, prin repetarea sa după administrarea de fenobarbital sau de colestiramină ; în acest caz există riscul de a se prelungi momentul intervenției chirurgicale.

Examenul histologic al fragmentului de ficat recoltat prin puncție biopsie hepatică nu este specific anumitor tipuri de colestază. Cele mai frecvente modificări histologice, în ordine descrescîndă, sînt : proliferarea neocanaliculară, prezența trombilor biliari în spațiul port, fibroza portală importantă, necroza focală hepatocitară. Prezența unei proliferări neocanaliculare sau a trombilor biliari în canaliculele biliare interlobulare pledează în favoarea unui obstacol pe calea biliară principală.

Se poate afirma că aproximativ 95% din colestazele extrahepatice pot fi diagnosticate înainte de intervenția chirurgicală prin asocierea datelor anamnestice, clinice și biologice simple cu proba cu roz Bengal marcat și cu examenul histologic al ficatului.

Proba cu roz Bengal marcat și examenul histologic al ficatului nu sînt necesare dacă în cursul unei observații minuțioase de 10 zile colestaza rămîne completă și permanentă.

2.3. COLESTAZELE EXTRAHEPATICE

Colestazele extrahepatice, numite și ictere mecanice, după modul de producere al hiperbilirubinemiei, numite ictere post- sau subhepatice, după nivelul la care este situat procesul patologic cauzal sau ictere chirurgicale, după sancțiunea chirurgicală, pot fi determinate de o varietate de cauze. În marea majoritate a cazurilor este vorba de atrezia căilor biliare extrahepatice.

2.3.1. ATREZIA DE CĂI BILIARE EXTRAHEPATICE

Atrezia de căi biliare extrahepatice reprezintă o maladie rară. În cifre absolute diferiți autori dau frecvențe între 1 caz la 8 000—20 000 de nounăscuți, cifrele fiind de 4—5 ori mai mari în unele țări din jurul Oceanului Pacific și Indian, în special în Japonia.

Atrezia interesează de obicei totalitatea căilor biliare extrahepatice sau cel puțin canalul hepatic în întregime. Uneori însă atrezia este parțială, segmentară (fig. 1). De tipul anomaliei depinde prognosticul, căci posibilitățile operatorii sînt condiționate de tipul atreziei.

Căile biliare sînt înlocuite fie de un cordon fibros, fie de un canal gol, întrerupt din loc în loc de porțiuni atreziate sau fibroase. Procesul de atrezie se poate extinde și la nivelul originii intrahepatice a canalelor hepatice.

2.3.1.1. Patogenie

Patogenia atreziei de căi biliare extrahepatice este discutată. Se iau în discuție două teorii :

a. *Teoria malformativă* explică atrezia de căi biliare extrahepatice ca o consecință a unei anomalii genetice produsă în perioada ontogenezei sau mai tîrziu. Este vorba fie de absența

Scanned with OKEN Scanner

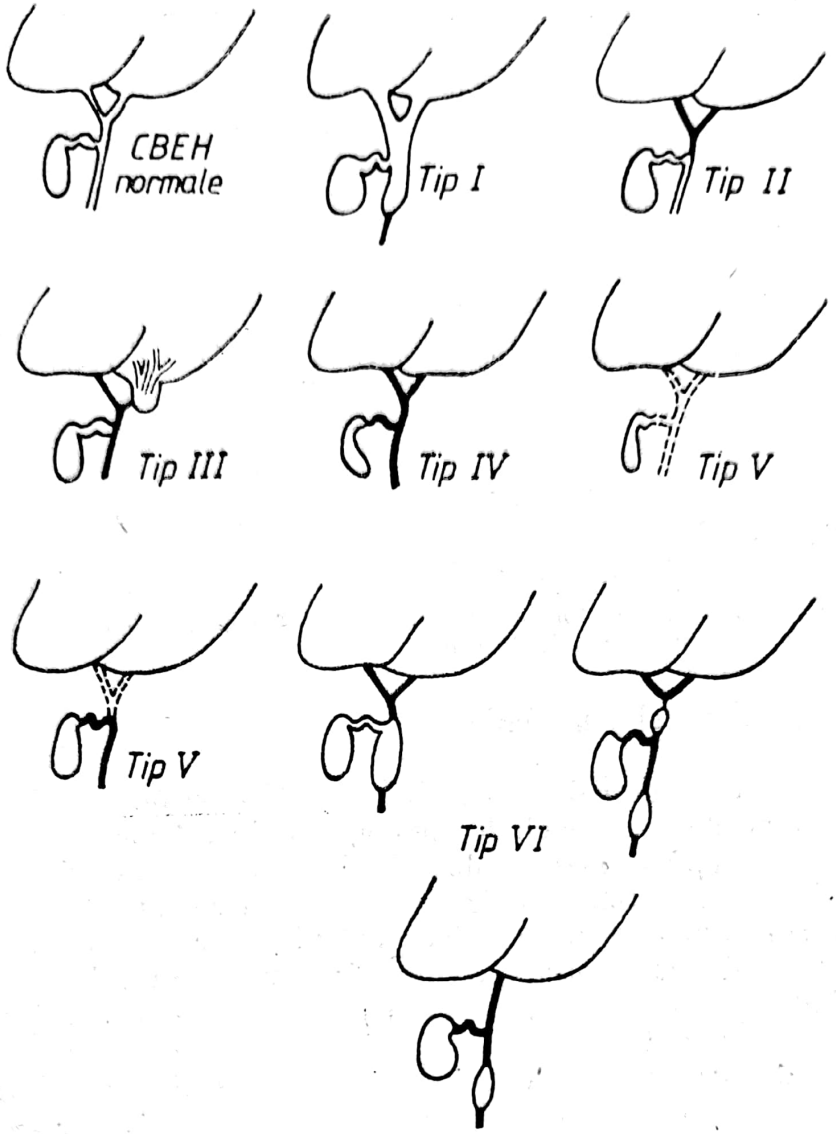


Fig. 1 — Tipuri anatomice de atrezie a căilor biliare extrahepatice (după Ladd și Gross, modificat de Alagille).

dezvoltării căilor biliare extrahepatice, fie, mai precis, de absența de canalizare a schiței epiteliale primitive în stadiul embrionar. Argumentele care sprijină această ipoteză nu sînt totuși convingătoare. Dintre aceste argumente citățm :

— căile biliare extrahepatice se formează separat de cele intrahepatice cu care se unesc separat în regiunea hilului ; aceasta ar explica de ce cele două tipuri de căi biliare sînt afectate separat ; afectarea concomitentă este totuși posibilă :

— posibilitatea malformațiilor asociate ar putea constitui un argument în favoarea acestei teorii, cu condiția ca aceste malformații să apară în afara unei embriopatii infecțioase sau toxice.

Alte argumente pledează contra teoriei malformative. Astfel, apariția adesea tardivă (după naștere) a colestazei permite să se afirme permeabilitatea căilor biliare extrahepatice în primele zile de viață.

b. *Teoria inflamatorie* explică atrazia de căi biliare extrahepatice ca fiind secundară unor procese, cel mai probabil de natură infecțioasă, și își găsește argumente în următoarele fapte :

— existența indiscutabilă a unor cazuri de atrazie dezvoltate după naștere (s-a descris un caz veritabil de atrazie la un copil care a fost operat la naștere de ocluzie neonatală, cu vărsături bilioase — D. Alagille) ;

— existența relativ frecventă de onbservații clinice în cursul cărora meconiul și primele scaune sînt normal colorate;

— repartiția topografică a leziunilor nu este explicată în toate cazurile pe baza dezvoltării embrionare;

— datele obținute prin studiul histologic al cupelor seriate din conul fibros, relicvat al căilor biliare extrahepatice, prelevat în cursul hepatoportoenterostomiei, sînt în favoarea unei leziuni cîștigate și evolutive a procesului atreziant;

— prezența reacției inflamatorii în grosimea peretelui conductului atreziat;

— prezența în plină fibroză disecantă a unor canale cu epiteliu cubic conținînd bilă.

Urmărirea postoperatorie a bolnavilor a evidențiat progresia leziunilor intrahepatice, în ciuda îndepărtării obstacolului. Mecanismul acestor leziuni nu este clar; afectarea căilor biliare interlobulare și/sau a sistemului limfatic intrahepatic, precum și leziunile intraparenchimatoase pot fi determinate de afecțiunea primitivă, de efectul nociv al obstacolului prelungit, de consecințele secțiunii chirurgicale a pedicululuí biliar la nivelul hilului, de puseurile de colangită (cînd ele există).

Aceste date ar putea pleda în favoarea afectării căilor biliare extra- și intrahepatice printr-un proces inflamator sclerozant, care în evoluție ar duce în unele cazuri la o atrezie completă, la un nivel oarecare al căii biliare extrahepatice.

Posibilitatea, avansată de unii autori, a formelor de trecere între hepatita neonatală și atrazia de căi biliare extra- și/sau intrahepatice nu este susținută de argumentele observate în hepatita neonatală: dismaturitate, reacții serologice pozitive, cercetări virusologice; de asemenea, atrezia asociată a căilor biliare intra- și extrahepatice pare cu totul excepțională, în condițiile în care trebuie probată histologic.

2.3.1.2. Tablou clinic și paraclinic

Evoluția atreziei de căi biliare extrahepatice se face în două etape distincte din punct de vedere clinic, biologic și histologic.

1. În *prima etapă* — primele două luni de viață — afecțiunea se prezintă sub aspectul unei colestaze cronice, cu următoarele particularități:

Pe plan clinic, atrezia de căi biliare extrahepatice se traduce prin:

— icter cu debut variabil, de obicei precoce, în prima săptămînă de viață, pretînd la confuzie cu icterul neonatal; icterul poate fi prezent chiar din primele 24 de ore de viață (în 33—45% din cazuri, după unele statistici) sau, mai rar, debutul este tardiv, după 1—2 săptămîni sau chiar mai tîrziu. Icterul este de obicei persistent și progresiv, căpătînd treptat o nuanță verzuie. Rareori icterul evoluează cu remisiuni incomplete și pasagere. Faptul că icterul nu apare de obicei din momentul nașterii s-ar putea explica printr-o excreție parțială intestinală, prin scăderea pragului de eliminare renală și/sau prin transportul excesului de bilirubină pe calea sistemului limfatic, legătura strînsă dintre sistemul limfatic și biliar intrahepatic fiind în prezent dovedită;

— decolorarea scaunelor, adesea precoce, din primele zile de viață, uneori progresivă, în cursul primei luni de viață. Ea este completă și permanentă, fără fluctuații mari de la o zi la alta;

— urinile hipercrome precoce;

— hepatomegalie, ce apare din primele săptămîni de viață;

— splenomegalie, de obicei absentă în primele săptămîni de viață.

Ceea ce este remarcabil în toată această perioadă este faptul că nu există tulburări digestive, apetitul este normal, sugarul continuă să crească în greutate, starea generală este bună, nu se notează prezența de semne infecțioase sau neurologice.

Examenele biologice confirmă colestaza: hiperbilirubinemie de tip conjugat, creșterea în sînge a colesterolului total, fosfatazelor alcaline și 5′-nu-

Scanned with OKEN Scanner

cleotidazei ; transaminazele glutampiruvice sînt moderat crescute şi concentraţia gammaglobulinelor normală. În cursul primelor luni nu există semne de insuficienţă hepatocelulară (concentraţia normală a serum-albuminei şi a factorilor complexului protrombinic — după administrare de vitamina K). Dintre testele de laborator cu valoare în aprecierea absenţei complete a excreţiei biliare citäm testul cu roz Bengal marcat radioactiv.

Examenele radiologice. Radiografia toracelui de faţă şi de profil, electrocardiograma, tranzitul baritat al tubului digestiv pot pune în evidenţă o serie de malformaţii coexistente atreziei de căi biliare extrahepatice şi care fac parte din sindromul de polisplenie : *situs inversus*, levocardie, interpunerea unui ficat simetric între marea tuberozitate gastrică şi hemicupola diafragmatică, mezenter comun, absenţa venei cave inferioare, proeminenţa anormală a venei azygos la nivelul mediastinului drept pe clişeul toracic de faţă. Scintigrafia evidenţiază prezenţa eventuală a multor spline ; polisplenia este descoperită numai la intervenţia chirurgicală. Coexistenţa acestor malformaţii este relativ frecventă (a fost observată în 8 cazuri din 29 într-un studiu american şi de 18 ori pe 165 cazuri într-un studiu francez).

Histopatologic se constată modificările caracteristice colestazei cu unele particularităţi :

— la nivelul canaliculelor biliare : stază intracapiliculară şi intracanaliculară (mai ales la periferia lobulului) ; uneori sînt vizibili trombi biliari în canalele spaţiilor porte (fig. 2) ; se mai observă distensia canalelor biliare din spaţiile porte şi proliferarea neocanaliculelor biliare (fig. 3). Proliferarea neocanaliculelor biliare începe în vecinătatea imediată a spaţiului port, de regulă după 1 lună de viaţă, ca răspuns la imposibilitatea evacuării bilei din canalele teritoriale şi ca o tendinţă de compensare ;

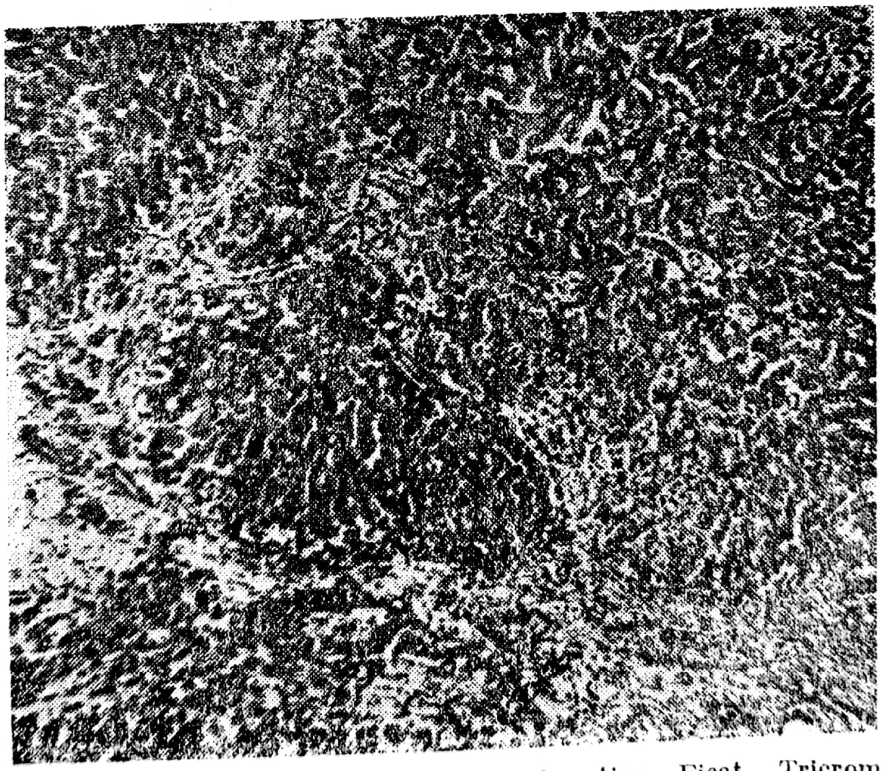


Fig. 2 — Atrazia căilor biliare extrahepatice. Ficat. Tricrom Masson × 75. Numeroşi trombi biliari în neocanaliculele biliare din spaţiul port : fibroză portală densă.

Scanned with OKEN Scanner

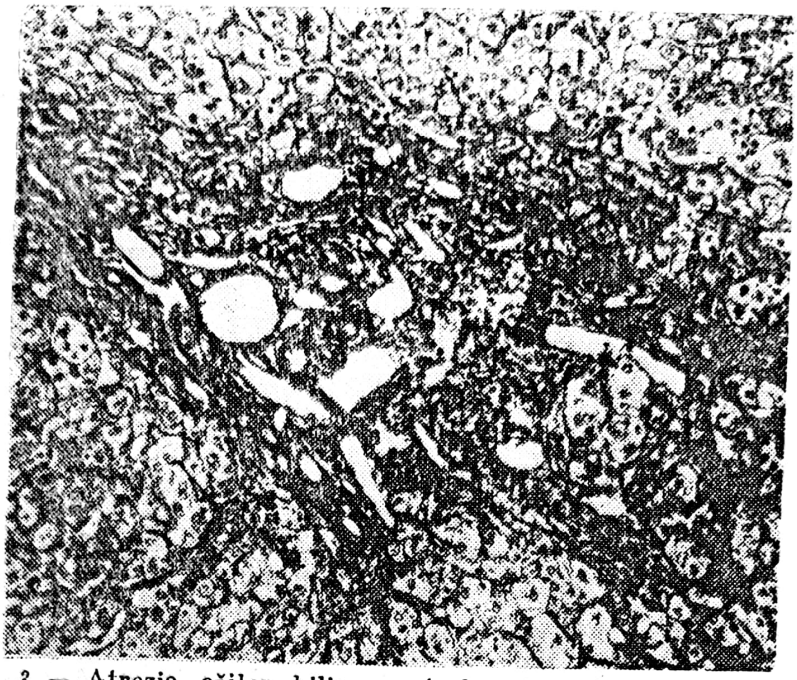


Fig. 3 — Atrezia căilor biliare extrahepatice. Tricrom Masson, lumină verde × 175. Fibroză portală moderată. Proliferare neocanaliculară evocatoare a unui obstacol la nivelul căilor biliare extrahepatice.

— modificările vaselor și țesutului conjunctiv : limfaticele lărgite, pînă la formațiuni chistice și uneori proliferate ; uneori se remarcă un important edem al spațiului port, considerat ca limfedem. Aceste modificări se datoresc stazei biliare și dispar odată cu îndepărtarea obstacolului. Se mai constată o relativă înmulțire a arterelor, al căror perete se îngroașă (fig. 4). Mezenchimul prezintă o proliferare a fibrelor conjunctive care formează manșoane în jurul neocanaliculelor biliare. Proliferarea fibroasă portală și

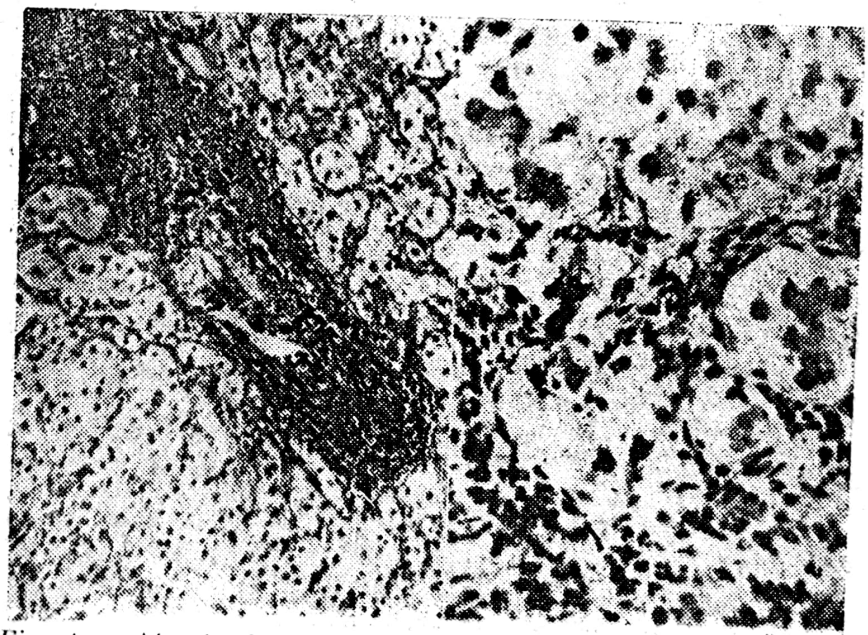


Fig. 4 — Atrezia de căi biliare extrahepatice. Van Gieson × 100. În cîmpurile portale lărgite se găsesc ramurile venei porte și arterei hepatice, cu absența colangiolelor. Grupe izolate de hepatocite (în medalion) și infiltrat inflamator portal.

Scanned with OKEN Scanner

periportală tinde să încercuiască lobulul, conservîndu-i în această etapă structura ;

— modificările parenchimatoase sînt consecința directă a colestazei : degenerescența celulelor periportale, necroze celulare și, mai rar, adevărate lacuri biliare ;

— prezența de celule gigante (în 15—20% din cazuri), ca o reacție a ficatului tînăr la diferite noxe.

2. *Etapa a doua.* Corespunde cirozei biliare care se instalează după 2—3 luni de viață cel mai frecvent. Debutul cirozei este dificil de precizat ; uneori este precoce, spre sfîrșitul primei luni de viață, sugerînd că fibroza a început probabil intrauterin ; cel mai frecvent ciroza debutează în sau după a doua lună de viață ; uneori se constituie tardiv, după 6—8 luni de colestază, sugerînd că atrezia de căi biliare extrahepatice s-a produs abia în ultimele săptămîni de sarcină.

Tabloul clinic se instalează după 4—6 luni de evoluție și constă în accentuarea icterului, a hepatomegaliei (care devine dură, cu marginea tăioasă), a splenomegaliei (care devine, de asemenea, dură), în apariția circulației colaterale abdominale, a ascitei și a hemoragiilor digestive (prin ruperea varicelor esofagiene).

Tabloul biologic se caracterizează prin alterarea testelor funcționale hepatice, odată cu dezvoltarea, în timp, a insuficienței hepatocelulare. Se constată : hiposerinemie, prelungirea timpului Quick (care nu mai este normalizat de administrarea de vitamina K) ; creșterea transaminazelor glutampiruvice ; pozitivarea testelor de floculare, hipergammaglobulinemie. Sindromul biologic colestatic se accentuează : hiperbilirubinemie conjugată, hipercolesterolemie, hiperlipemie, creșterea fosfatazelor alcaline serice și a 5'-nucleotidazei.

Examenul histologic prin puncție biopsie hepatică sau prin biopsie intraoperatorie stabilește diagnosticul precoce.

Se evidențiază : semne de scleroză perilobulară, intensă, cu difuziune intralobulară și constituirea de formațiuni nodulare (fig. 5, 6, 7), greu de dife-

Fig. 5 — Atrezia căilor biliare extrahepatice. Picro indigo carmin × 45. La 5 ani de la hepatoportoenterostomie, urmată de regresiunea colestazei. Fibroză portală importantă ce delimitează noduli de talie variată (după D. Alagille și M. Odièvre).

Scanned with OKEN Scanner

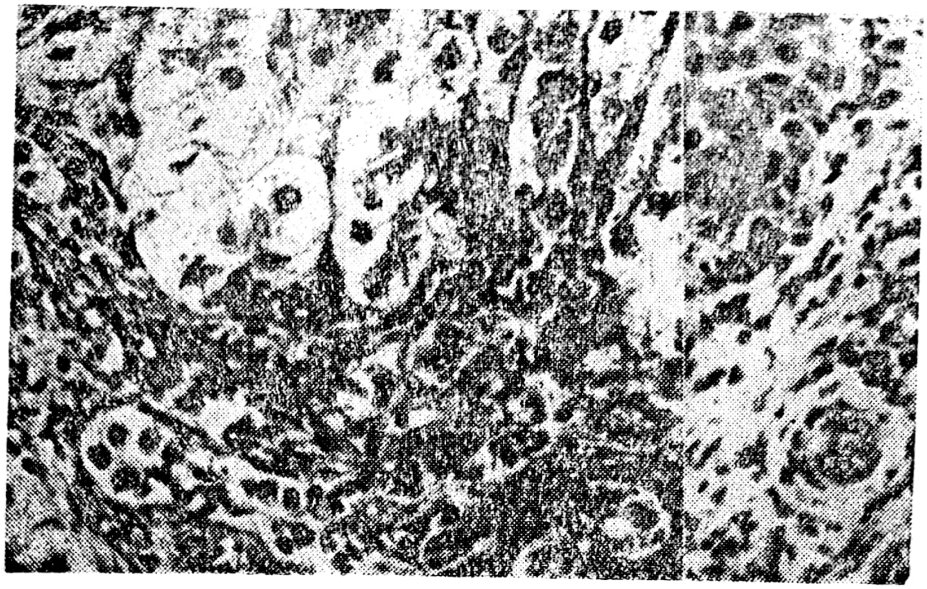


Fig. 6 — Atrezie de căi biliare extrahepatice (detaliu). HE × 300. Lobul hepatic parțial vizibil, cu hepatocite balonizate și granulații de pigment biliar intracelular. Proliferare marcată de neocanalicule, biliare, cu prezența de trombi biliari. Hiperplazia ramurilor arteriale hepatice într-un cîmp portal modificat fibros.

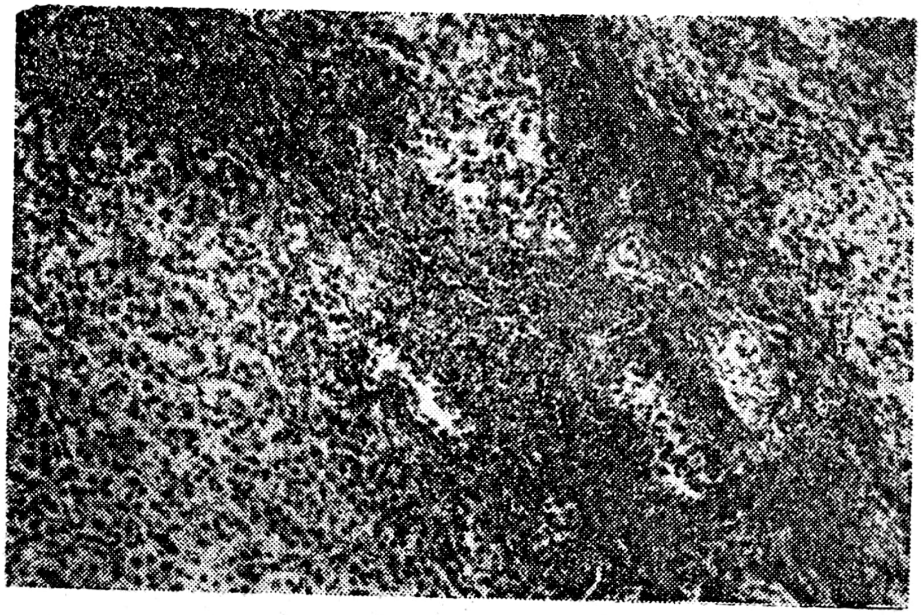


Fig. 7 — Atrazie de căi biliare extrahepatice. HE × 100. Benzi neregulate de fibroză cu proliferare marcată de neocanalicule biliare. Hialinizarea parțială a țesutului conjuctiv. Colestază moderată în hepatocite. Tendință cirogenă.

renţiat de nodulii regenerativi cirogeni (constituirea unui tablou de ciroză biliară); semne de colestază portală şi intralobulară; proliferarea canaliculelor biliare în interiorul benzilor de scleroză; infiltrat inflamator moderat, constituit din celule mononucleare. Fibroza inter- şi intralobulară poate fi reversibilă în stadiile precoce, în condiţiile în care intervenţia chirurgicală precoce este urmată de restabilirea fluxului biliar.

Scanned with OKEN Scanner

2.3.1.3. Evoluție și complicații

În cazul evoluției prelungite a atreziei de căi biliare extrahepatice pot apărea o serie de complicații și fenomene secundare, consecință a tulburărilor fiziopatologice produse (tabelul 3). Se notează : hemoragii, leziuni rahitice, demineralizări și leziuni ale smaltului dentar, tulburări de creștere — inițiate de carența vitaminelor liposolubile și accentuate de insuficiența hepatică. Cînd lipidemia depășește 13 $g^0/_{00}$ și se menține mult timp la valori crescute poate apare xantomatoză. Xantomatoza este generalizată cînd valorile lipidemiei depășesc 20 $g^0/_{00}$. Evoluția cirozei biliare este rapidă în absența tratamentului curativ. Bolnavii mor în primul an de viață în proporție de 65—80%, majoritatea în primele 6 luni de viață. Supraviețuiri mai lungi au fost raportate, în mod excepțional, pînă la vîrsta de 5 ani. Decesul se produce prin comă hepatică, prin hemoragii sau datorită unei infecții acute supraadăugate.

TABELUL 3

Consecințele fiziopatologice ale colestazei prelungite

Anomalii	Efecte
Diminuarea excreției sărurilor biliare	Prurit și malabsorbție
Hipercolesterolemie	Xantelasma
Diminuarea absorbției grăsimilor	Steatoree, întîrziere în creștere
Scăderea calciului și a magneziului	
Scăderea vitaminelor liposolubile	
— vitamina K	Hipoprotrombinemie
— vitamina D	Rahitism
— vitamina A	Hemeralopie
— vitamina E	Anemie hemolitică
Ciroză	
Hipertensiune portală	Retenție de lichide, encefalopatie,
Insuficiență hepatocelulară	hipoprotrombinemie ce nu răspunde la vitamina K
Creșterea susceptibilității la infecții	

2.3.1.4. Tratament

1. *Tratamentul chirurgical.* Se impune atunci cînd există proba unei colestaze prin atrezie de căi biliare extrahepatice.

Intervenția chirurgicală cuprinde două etape : etapa diagnostică și etapa curativă.

Etapa diagnostică are drept scop efectuarea unui bilanț complet al leziunilor intra- și extrahepatice și, mai rar, are scop curativ, prin repermeabilizarea unei căi biliare nefuncționale.

Elementele componente ale explorării chirurgicale sînt : măsurarea presiunii portale, colangiografia intraoperatorie, explorarea directă și biopsia hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Calea de abordare trebuie să fie largă și se practică în acest sens o incizie mare transversală a abdomenului, perpendiculară pe hilul hepatic. În etapa diagnostică se succedă mai mulți timpi :

a) *Examinarea ficatului.* Ficatul este hipertrofiat, mai mult sau mai puțin fibrozat, cu suprafața fin granulară și colorație închisă, verzuie. Aceste modificări sînt cu atît mai accentuate cu cît copilul este mai mare.

b) *Examinarea veziculei biliare.* Vezicula biliară este afectată de procesul atreziant la 4 copii din 5. Adesea ea are aspectul unui cordon fibros, albicios, mascat de repliurile fosetei cistice. Alteori ea este mică și conține 1—2 ml de lichid siropos, incolor. Mai rar, vezicula biliară este voluminoasă, dar fără conținut biliar (cu lichid incolor, abundent), așa cum se întîmplă în atrezia limitată la canalele hepatice, dar cu calea biliară accesorie permeabilă.

c) *Măsurarea presiunii portale* se face cu ajutorul unui cateter introdus prin vena ombilicală repermeabilizată. Hipertensiunea portală apare cu atît mai marcată, cu cît sugarul este mai mare : înainte de 3 luni poate atinge cifre de 2 ori mai mari față de normal ; după 3 luni aceste cifre cresc de 3—4 ori față de valorile normale.

d) *Colangiografia intraoperatorie* se practică dacă vezicula biliară există și poate fi puncționată sau dacă intraoperator se descoperă o formațiune chistică cu conținut biliar ce poate, de asemenea, fi puncționată. Colangiografia transhepatică intraoperatorie prin puncții la nivelul convexității ficatului sau la nivelul hilului hepatic nu permite opacifierea căilor biliare.

Colangiografia (fig. 8) poate evidenția două situații :

— toate căile biliare extrahepatice se opacifiază iar substanța radioopacă pătrunde în duoden. În acest caz icterul se datorește unei cauze intrahepatice, probabil o hepatită neonatală ;

— substanța de contrast nu opacifiază toate căile biliare și nu pătrunde în duoden, situație ce pledează pentru atrezie de căi biliare și impune trecerea la următorul timp al explorării în scop diagnostic.

e) *Explorarea chirurgicală directă a pedicului hepatic* se face pentru precizarea naturii, a sediului, a întinderii și gravității leziunilor și pentru hotărîrea atitudinii terapeutice. Disecția pedicului hepatic se face de jos în sus, izolînd ficatul și asigurînd o hemostază corespunzătoare. Calea biliară (sau cordonul fibros care o înlocuiește) trebuie căutată înaintea ramurii drepte a arterei hepatice care este un reper esențial pentru disecție. Cînd hilul hepatic este profund situat, se poate dezinsera relicvatul veziculei biliare din foseta cistică, care servește ca ghid la identificarea căii biliare principale.

Etapa curativă a intervenției chirurgicale. Scopul acesteia este suprimarea colestazei și se realizează prin refacerea continuității bilio-digestive prin anastomoză directă sau indirectă.

Posibilitățile chirurgiei reparatorii au evoluat în timp astfel :

a) Pînă în 1960—1963 doar puține tipuri de atrezie de căi biliare extrahepatice erau socotite curabile și anume, cele cu obstacol suficient de jos situat, pentru a face posibilă o anastomoză de derivație. Puteau fi operate cu succes doar tipurile 1 și 3 de atrezie a căilor biliare extrahepatice din clasificarea lui Ladd și Gross (a se vedea fig. 1). Se efectua o anastomoză bilio-digestivă directă, cu ansă jejunală montată în Y (anastomoza Roux) care prevenea cel mai bine fenomenele ulterioare de angiocolită.

b) Mai recent a fost perfecționată tehnica prin care același tip de anastomoză poate fi realizată, punînd în contact o ansă jejunală doar cu un fund

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 8 — Atrezia căilor biliare extrahepatice. Sugar în vîrstă de 2 luni. Colangiografie peroperatorie. Injectarea substanței opace în vezicula biliară permite opacifierea coledocului, care este nefuncțional și a duodenului.

de sac dilatat, un mic nodul scleros, un mic chist, situate de obicei în regiunea hilului hepatic, cu condiția ca aceste cavități să conțină bilă, adică să fie în legătură cu căile biliare intrahepatice.

Kasai a pus la punct o metodă de anastomoză biliodigestivă „indirectă" care-i poartă numele. Este vorba de hepato-, gastro-, duodeno- sau jejunostomie. Principiul acestei intervenții constă în abordarea hilului hepatic și practicarea unor secțiuni transversale, vizualizînd căile biliare intrahepatice, eventual încă permeabile la emergența lor din ficat. La nivelul secțiunii respective se face apoi anastomoza cu stomacul, duodenul sau cu o ansă jejunală în Y.

Majoritatea copiilor cu atrezie biliară, care anterior nu puteau fi tratați, au în prezent, după efectuarea portoenterostomiei hepatice, un drenaj biliar satisfăcător. Vîrsta la care se efectuează operația este crucială în determinarea rezultatelor portoenterostomiei. Copiii operați înaintea vîrstei de 2 luni au o șansă de 90% de a avea un drenaj biliar satisfăcător ; după această vîrstă rata succesului scade rapid și este nulă la vîrsta de 5 luni (Nelson R., Brit. med. J., 1989, 298, 1 471). Unii pacienți, ca urmare a portoenterostomiei hepatice efectuate precoce, au trecut de vîrsta de 20 de ani, fără semne de afectare hepatică. Tratamentul continuă să se îmbunătățească datorită perfecționării tehnicilor chirurgicale. Unele modificări, de exemplu folosirea tehnicilor de microchirurgie și o nouă intervenție dacă drenajul biliar rămîne deficitar fac să crească perspectiva de a se obține un drenaj biliar postoperator satisfăcător. Alte modificări reduc riscul de colangită ascendentă, o complicație frecventă care poate produce o perturbare ulterioară a funcției hepatice. Nu s-a ajuns încă la un acord cu privire la intervenția chirurgicală

Scanned with OKEN Scanner

optimă. Deşi procedee mai complicate şi operaţii repetate pot face să crească fluxul biliar, ele reduc totodată perspectiva unui transplant hepatic reuşit (Nelson R., 1989). Atrezia biliară cu suferinţă hepatică în stadiu avansat reprezintă principala indicaţie de *transplant hepatic*. Atrezia de căi biliare extrahepatice reprezintă 81% din indicaţiile de transplant hepatic la copilul sub vîrsta de 3 ani, 59% la copilul între 3 şi 6 ani şi 25% la copilul peste 6 ani. Această repartiţie diferită după vîrstă reflectă fidel istoria naturală a eşecurilor imediate sau tardive ale operaţiei Kasai (J. B. Otte şi colab., Arch. Fr. Pédiat., 1988, 45, 719—725). Observaţiile făcute la centrele de transplant hepatic din Pittsburgh şi Bruxelles demonstrează dificultatea transplantului la copiii cu atrezie de căi biliare extrahepatice, în raport cu multiplele intervenţii anterioare, cu hipertensiunea portală severă şi cu frecventele anomalii vasculare asociate. *Rezultatele postoperatorii slabe şi lipsa de donatori de ficat conduc la concluzia că transplantul hepatic nu va înlocui portoenterostomia ca intervenţie iniţială în atrezia biliară* (Nelson R., 1989).

2. *Tratamentul medical.* Tratamentul medical va viza complicaţiile legate de colestaza prelungită, complicaţii care nu sînt influenţate de intervenţia chirurgicală (a se vedea tabelul 3). Malabsorbţia grăsimilor datorită diminuării sau absenţei în intestin a sărurilor biliare, determină malabsorbţia şi diminuarea vitaminelor liposolubile. Înlocuirea grăsimilor normale cu trigliceride cu lanţ mediu corectează malnutriţia protein-calorică asociată. Vitaminele D şi K trebuie administrate în doze eficiente pentru a preveni apariţia rahitismului şi a menţine timpul de protrombină normal. Vitaminele liposolubile vor fi administrate pe cale orală, în doze de 2—4 ori mai mari faţă de normal; uneori este necesară administrarea lor pe cale parenterală. Cînd rahitismul apare ca rezultat al tulburării hepatice de hidroxilare a colecalciferolului se va administra 25-OH-colecalciferol, 50 μg/zi.

Pruritul, consecinţă a reţinerii sărurilor biliare rar la copil, poate fi ameliorat prin colestiramină în doză de 4 g/zi, în 4 prize zilnice. Secundar se poate produce deficienţă de acid folic şi în acest scop pare prudent să se administreze profilactic acid folic. Dacă pruritul devine intratabil, norethandrolonul în doză de 1—2 mg/zi poate fi eficient.

Fenobarbitalul, ale cărui proprietăţi coleretice sînt cunoscute, creşte sinteza hepatică a sărurilor biliare şi excreţia lor fecală, dacă calea biliară este permeabilă. În unele cazuri sub tratament cu fenobarbital, în doză de 5—10 mg/kg, se notează diminuarea icterului şi/sau a pruritului.

Drenajul biliar şi prognosticul par mai bune dacă pacienţii cărora li s-a efectuat portoenterostomie sînt hrăniţi parenteral şi li se administrează corticosteroizi şi antibiotice pentru a reduce riscul de colangită precoce şi, eventual, coleretice pentru a stimula secreţia bilei.

2.3.2. CHISTUL DE COLEDOC

(A se vedea şi cap. 4 „Colestazele copilului")

Chistul de coledoc este mult mai frecvent întîlnit în Extremul Orient; diferite statistici japoneze evidenţiază că în 50% din cazuri el debutează înaintea vîrstei de 6 luni.

Tabloul clinic este identic celui din atrezia de căi biliare extrahepatice. Triada clasică (dureri abdominale ce survin în crize, puseuri icterice concomitente, formaţiune tumorală palpabilă în hipocondrul drept, subhepatic) este

Scanned with OKEN Scanner

de obicei absentă la sugar. Rar, chistul de coledoc poate perfora spontan și în acest caz se instalează un tablou clinic caracteristic coleperitoneului.

Investigații paraclinice. Chistul de coledoc la sugar este mic de volum și rar poate fi evidențiat prin metodele clasice de investigație. Pasajul baritat gastrointestinal evidențiază o potcoavă duodenală nedeformată. Colangiografia nu este indicată de cele mai multe ori din cauza prezenței unui icter intens. Doar examenul ecotomografic permite diagnosticul preoperator, dar indicația se face rar, datorită incidenței foarte scăzute a chistului de coledoc la vîrsta mică. Dagnosticul se face de regulă intraoperator și indicația operatorie trebuie să se facă în toate cazurile de colestază permanentă și prelungită.

Prognosticul imediat ține de starea generală a bolnavului, iar la distanță este foarte bun, cu *restitutio ad integrum,* în cazurile în care obstacolul biliar nu a fost prezent o perioadă lungă.

Tratamentul chistului de coledoc este chirurgical și constă în exereza chistului după anastomoză hepatojejunală (dacă canalul hepatic este permeabil).

2.3.3. ALTE CAUZE DE COLESTAZĂ EXTRAHEPATICĂ

Perforația spontană a căilor biliare extrahepatice este o cauză rară de colestază extrahepatică la nou-născut și sugar. Afecțiunea se caracterizează prin icter colestatic asociat cu mărirea de volum a abdomenului. Intraperitoneal se constată un revărsat biliar. Perforația are sediul cel mai frecvent la joncțiunea canalului cistic cu calea biliară principală. Colangiografia intraoperatorie poate evidenția un obstacol pe coledoc (dop biliar, calcul, stenoză); în absența obstacolului pe căile biliare icterul poate fi secundar unui focar localizat de peritonită biliară (a se vedea și cap. 15.7).

Au fost publicate și alte cauze excepționale de colestază extrahepatică: *compresiune extrinsecă a pedicului hepatic, „diafragm", localizat la nivelul ampulei Vater; dop de bilă sau de mucus ce obstruează segmentul inferior al coledocului; calcul de coledoc.*

2.4. COLESTAZELE INTRAHEPATICE CU CĂI BILIARE EXTRAHEPATICE PERMEABILE

Colestazele intrahepatice sînt mult mai frecvente decît colestazele extrahepatice. În sens strict, toate afecțiunile parenchimului hepatic și/sau căilor biliare intrahepatice se însoțesc de tulburări ale excreției biliare.

2.4.1. HEPATITA NEONATALĂ

(A se vedea cap. 3 „Sindromul hepatitei neonatale").

2.4.2. ATREZIA CĂILOR BILIARE INTRALOBULARE SAU HIPOPLAZIA DUCTULARĂ (CANALICULARĂ)

(A se vedea cap. 4.3.1).

Se disting două tipuri, ambele putînd debuta din perioada neonatală.

a. *Hipoplazia ductulară (canaliculară) „sindromatică".* Este o colestază incompletă, variabilă de la o zi la alta, asociată cu facies particular și mal-

Scanned with OKEN Scanner

formații diverse (cardiovasculare, vertebrale). Din luna a 4-a — a 5-a de viață se adaugă prurit datorită retenției de acizi biliari. Din punct de vedere biologic se întîlnesc valori foarte mari ale colesterolului.

Diagnosticul este confirmat prin examenul histologic al fragmentului de ficat obținut prin puncție biopsie hepatică sau prin biopsie chirurgicală ; se evidențiază : absența sau reducerea marcată a căilor biliare interlobulare la nivelul spațiilor porte, absența fibrozei și prezența unui infiltrat inflamator moderat.

b. *Hipoplazia ductulară (canaliculară) izolată* (sau „nesindromatică"). Hipoplazia ductulară (canaliculară) izolată pare să fie consecința a multiple agresiuni asupra ficatului și are un prognostic mult mai grav decît cea sindromatică. Dintre agresiunile ce pot determina afecțiunea s-au raportat : infecția rubeolică, deficitul de alfa$_1$-antitripsină cu fenotip PiZ, acidemia trihidroxicoprostanică etc. Cercetările pentru virusul hepatitei acute și pentru virusul citomegalic au fost negative.

Colestaza apare în cursul primelor luni de viață și evoluează incomplet, complicîndu-se spre vîrsta de 5 luni cu prurit. Sînt afectați mai frecvent băieții cu greutate la naștere sub 3 000 g.

Investigațiile paraclinice evidențiază creșterea în sînge a bilirubinei conjugate, a fosfatazelor alcaline și a transaminazelor și, cu precădere, a colesterolemiei.

Diagnosticul pozitiv, ca și în forma „sindromatică", se stabilește prin examenul histologic al ficatului : absența sau reducerea căilor biliare interlobulare, fibroză portală de diverse grade, deseori prezența unui infiltrat inflamator în spațiile porte și a numeroase celule gigante în parenchimul hepatic.

2.4.3. DEFICITUL ÎN ALFA$_1$-ANTITRIPSINĂ

Deficitul de alfa$_1$-antitripsină se însoțește frecvent de afectare hepatică.

Clinic se constată un sindrom de colestază prelungită, cu debut în primele săptămîni de viață, caracterizat prin icter, decolorarea scaunelor, urini închise la culoare și hepatomegalie ; uneori aceste semne clinice sînt evidente din primele zile de viață. Gradul colestazei este variabil ; în jumătate din cazuri este necesară laparotomia și o colangiografie intraoperatorie pentru a se putea exclude o atrezie de căi biliare extrahepatice.

Examenul histopatologic al ficatului evidențiază : fibroză portală moderată, cu sau fără proliferare de canalicule biliare, rare celule gigante intralobular, stază biliară intracelulară sau canaliculară.

Evoluția este particulară : în unele cazuri colestaza involuează înaintea lunii a 6-a, copilul rămînînd cu o discretă hepatomegalie și moderate semne biologice de colestază. Din nefericire, în alte cazuri, deși colestaza regresează, evoluția se face progresiv spre ciroză în 1—3 ani.

Diagnosticul pozitiv se stabilește prin evidențierea deficitului în alfa$_1$-antitripsină, pe determinarea activității antitriptice a serului, pe studiul fenotipului alfa$_1$-antitripsinei (fenotipul incriminat este PiZ). Trebuie subliniată marea valoare orientativă a absenței sau diminuării alfa$_1$-globulinei, pe electroforeza proteinelor serice.

Scanned with OKEN Scanner

2.4.4. MALADIA BYLER

(A se vedea și cap. 4.3.2.1.).

Maladia Byler sau colestaza familială recurentă cirogenă este o afecțiune severă, cu debut în jumătate din cazuri înaintea vîrstei de 6 luni, caracterizată clinic prin colestază incompletă, cu icter variabil, decolorarea parțială a scaunelor, hepatomegalie ; pruritul apare după luna a 3-a — a 4-a de viață. Biologic este prezent sindromul excretobiliar (hiperbilirubinemie de tip conjugat, fosfataze alcaline și săruri biliare crescute în serul sanguin) ; colesterolul sanguin este normal ; această discordanță este evocatoare pentru diagnostic. Evoluția colestazei se face în puseuri, cu durată de săptămîni sau luni, separate de perioade de acalmie, spre ciroză și exitus prin insuficiență hepatică.

2.4.5. COLESTAZA FAMILIALĂ RECURENTĂ CU LIMFEDEM (SINDROMUL D'AAGENAES)

(A se vedea cap. 4.3.2.3).

Colestaza familială recurentă cu limfedem poate, de asemenea, să debuteze în perioada neonatală. În absența de antecedente familiale, colestaza nu poate fi diferențiată de aceea din atrezia de căi biliare extrahepatice ; caracterul uneori complet sau permanent al colestazei impune intervenția chirurgicală. Limfedemul, obișnuit constatat la pubertate, poate debuta de la naștere.

2.4.6. COLESTAZA FAMILIALĂ RECURENTĂ BENIGNĂ (SINDROMUL SUMMERSKILL-WALSHE)

(A se vedea cap. 4.3.2.2).

Sindromul Summerskill-Walshe, cu debut de obicei în perioada adolescenței, poate debuta excepțional și în perioada de sugar, cu tablou de icter colestatic.

2.4.7. SINDROMUL DE BILĂ GROASĂ

Sindromul de bilă groasă este definit în prezent în sens restrictiv : colestază legată de „îngroșarea" bilei ; „îngroșarea" bilei este asociată sau secundară unei eventuale afectări hepatice, dar survenind totdeauna în cursul unei hemolize neonatale majore (incompatibilitatea sanguină în sistemul Rh sau ABO și unele hemolize constituționale). Se însoțește de creșterea importantă a bilirubinemiei de tip conjugat. Evoluția se face frecvent spre vindecare spontană, în cîteva săptămîni, facilitată sau nu de coleretice. Intervenția chirurgicală este rar necesară pentru evacuarea dopurilor de bilă.

2.4.8. MUCOVISCIDOZA

Mucoviscidoza este o cauză excepțională, dar posibilă, de colestază neonatală. Condițiile de apariție a sindromului colestatic sînt variate. Uneori icterul apare în cadrul unui tablou de ileus meconial, în faza de instalare a

Scanned with OKEN Scanner

tulburărilor digestive sau în evoluţia postoperatorie; alteori icterul apare după naştere, după un interval liber de câteva zile sau luni, în absenţa ileusului meconial. Mecanismul icterului colestatic din mucoviscidoză este discutat; în unele cazuri s-a constatat histiopatologic o acumulare de mucus în canalele biliare intra- şi extrahepatice. Diagnosticul trebuie evocat pe asocierea antecedentelor familiale cu ileus meconial sau peritonită meconială. Examenul histologic al ficatului este în unele cazuri evocator; se evidenţiază prezenţa de concreţiuni hialine în căile biliare interlobulare şi steatoză. Diagnosticul este confirmat prin scăderea concentraţiei clorului în transpiraţie şi pe studiul secreţiei pancreatice. Evoluţia colestazei este regresivă spontan; uneori este necesară restabilirea fluxului biliar prin injectarea de ser fiziologic în căile biliare, în cursul laparatomiei. Complicaţiile infecţioase sînt responsabile frecvent de evoluţia spre deces. Prognosticul depinde de evoluţia afectării hepatice şi de prezenţa manifestărilor pancreatice şi pulmonare.

2.4.9. MALADIA NIEMANN-PICK

Maladia Niemann-Pick poate debuta precoce prin icter prelungit. Este vorba de un icter colestatic, în general moderat şi tranzitoriu, cu mecanism discutat. Contrar opiniei unor autori, icterul aparţine doar variantei D, denumită „Noua Scoţie". Diagnosticul se bazează pe prezenţa unei splenomegalii importante şi pe evidenţierea celulelor Niemann-Pick în diferite ţesuturi (măduvă osoasă, ficat şi splină).

2.4.10. ALTE MALADII METABOLICE

Unele boli metabolice (galactozemia congenitală, intoleranţa ereditară la fructoză, tirozinemia congenitală) pot prezenta un tablou colestatic, în mod tranzitoriu, în cursul evoluţiei.

2.4.11. HEMANGIOMATOZA MULTIPLĂ

Hemangiomatoza multiplă se poate însoţi excepţional de colestază la sugarul mic. Această afecţiune poate fi suspectată dacă la naştere s-a constatat prezenţa unui corioangiom placentar.

2.4.12. SINDROMUL ZELLWEGER

Acest sindrom poate asocia extrem de rar un icter colestatic de intensitate şi durată variabilă.

2.4.13. COLESTAZELE CRONICE CONSTITUŢIONALE

(A se vedea: Sindromul Dubin-Johnson şi sindromul Rotor — cap. 13.11.1 şi 13.11.2).

Scanned with OKEN Scanner

2.4.14. ALIMENTAȚIA PARENTERALĂ PRELUNGITĂ

Alimentația parenterală prelungită se poate complica într-un număr de cazuri cu icter colestatic ; colestaza dispare la întreruperea alimentației parenterale. Leziunile histologice hepatice sînt variabile : retenție biliară, afectare hepatocelulară, absența semnelor inflamatorii. Mecanismul colestazei este complex : absența stimulării colerezei prin excluderea alimentației orale ; perfuzarea unor substanțe ce se comportă ca un toxic, ca o infecție etc.

2.4.15. COLESTAZELE MEDICAMENTOASE

S-au descris cazuri rare de icter colestatic la nou-născuții ale căror mame au primit în cursul sarcinei un tratament cu derivați de fenotiazine, în particular cu clorpromazină.

2.5. TRATAMENTUL MEDICAL AL COLESTAZELOR NOU-NĂSCUTULUI ȘI SUGARULUI

Tratamentul depinde de gradul colestazei și cuprinde următoarele produse :

— t r i g l i c e r i d e c u l a n ț m e d i u — care se absorb la nivelul intestinului în absența excreției biliare ; principala lor acțiune este scăderea steatoreei și aportul caloric. Rezultatele sînt mediocre, în special în atreziile de căi biliare extrahepatice ;

— v i t a m i n e l i p o s o l u b i l e (A, D, K și E), care se administrează parenteral sau *per os*, sub formă hidrosolubilă. Administrarea parenterală sistematică de 10 mg de vitamină K_1 la 3 săptămîni interval și de 5 mg de vitamină D_3 la 3 luni interval evită consecințele carenței în aceste vitamine. Trebuie reamintit că riscul de carență în vitamina D crește cînd sugarul primește fenobarbital ;

— f e n o b a r b i t a l, care are proprietăți coleretice (crește fracțiunea de colereză independentă de sărurile biliare), rol în creșterea sintezei hepatice a sărurilor biliare și în excreția lor fecală ; fenobarbitalul în doză de 5—10 mg/kg/zi, poate fi un adjuvant util, diminuînd icterul și/sau pruritul, în cazul cînd căile biliare sînt parțial permeabile ;

— c o l e s t i r a m i n a, cu acțiune chelatoare a sărurilor biliare în lumenul intestinal, este în prezent larg utilizată ; ea crește secundar sinteza hepatică a sărurilor biliare și datorită acestui fapt crește și acțiunea de colereză dependentă de sărurile biliare. Administrarea sa în doză de 4—8 g/zi duce la ameliorarea colestazei, cînd aceasta este de origine intrahepatică, și în particular previne pruritul. Colestiramina nu este indicată în atrezia de căi biliare extrahepatice ; determinînd acidoză severă acest chelator nu este totdeauna perfect tolerat în cursul hipoplaziilor ductulare sindromatice ale sugarului mic ;

— s t e r o i z i i nu au nici o indicație în cadrul colestazelor extra- sau intrahepatice ale sugarului ; nu sînt eficienți și pot favoriza producerea de infecții severe.

Scanned with OKEN Scanner

3. Sindromul hepatitei neonatale

Hepatita neonatală constituie un sindrom care ilustrează pregnant specificul hepatologiei pediatrice.

Noțiunea de hepatită neonatală se definește clinic ca un sindrom de colestază de etiologie multiplă, cu debut situat în primele 3 luni de viață și evoluție naturală subacută sau cronică, potențial cirogenă, biologic prin hiperbilirubinemie conjugată, iar histopatologic prin transformare hepatică gigantocelulară de diferite grade (hepatocite gigante multinucleate), aspectul din urmă constituind trăsătura sa cea mai caracteristică.

Noțiunea însăși de hepatită neonatală, cea mai utilizată în prezent, nu este lipsită de inconveniente, făcînd necesare un număr de precizări:

a) Originea infecțioasă a acestui sindrom care să justifice termenul de „hepatită", deși certă într-un număr de cazuri, nu este în orice caz exclusivă (cauze metabolice, toxice, posthemolitice etc.).

b) În al doilea rînd, noțiunea de boală neonatală nu trebuie înțeleasă *stricto sensu*. Este adevărat că acest sindrom debutează în cele mai multe cazuri în primele 4 săptămîni de viață, dar în multe alte cazuri debutul are loc în a 2-a, a 3-a lună de viață și chiar mai tîrziu.

c) În al treilea rînd, transformarea hepatică gigantocelulară, trăsătura cea mai caracteristică sub aspect histopatologic, trebuie înțeleasă ca un proces dinamic, fiind prezentă numai în anumite etape evolutive ale hepatitei neonatale. Hepatocitele gigante multinucleate au în mod cert o durată limitată de viață, așa cum o dovedesc studiile morfologice prin puncție biopsie hepatică seriată. Se creează în acest fel premisa imposibilității de confirmare histopatologică a diagnosticului, atunci cînd explorarea morfologică se face în cursul evoluției tardive a bolii. În funcție de modalitatea clinică evolutivă, explorarea morfologică tardivă poate evidenția aspecte care nu mai permit retrospectiv afirmarea diagnosticului de hepatită neonatală: vindecare cu *restitutio ad integrum*, vindecare cu sechele (fibroză reziduală), aspect de hepatită cronică persistentă sau activă, aspect de ciroză.

d) Hepatita neonatală nu este o „colangiopatie atreziantă", așa cum s-a propus la un moment dat.

e) În sfîrșit, dacă diagnosticul de hepatită neonatală ca atare este în general ușor de afirmat pe baze clinice, biologice și histopatologice, afirmarea etiologiei, deziderатul final al diagnosticului, nu este în prezent posibilă în toate cazurile. Întrucît boala primară cauzală, atunci cînd aceasta poate fi confirmată, este extrem de diferită, noțiunea de hepatită neonatală ca sin-

Scanned with OKEN Scanner

drom plurietiologic este pe deplin justificată. Existența formelor „idiopatice" de hepatită neonatală nu trebuie să semnifice altceva decît insuficiența mijloacelor noastre actuale de diagnostic etiologic, într-un număr important de cazuri.

Etiologie. O etapă importantă în abordarea hepatitei neonatale o constituie stabilirea etiologiei. Dacă în publicațiile deceniului 6 majoritatea hepatitelor neonatale erau considerate idiopatice, progresele realizate în cunoașterea sindromului și îndeosebi lărgirea posibilităților de explorare în practica clinică permit în prezent desprinderea a numeroase forme cu etiologie precizată.

Cauzele care au putut fi incriminate pînă în prezent în etiologia hepatitei neonatale aparțin în esență următoarelor situații, afecțiuni sau grupe de afecțiuni (tabelul 4).

TABELUL 4

Etiologia hepatitei neonatale

I. *Cauze identificabile*
   1. Cauze infecțioase
   2. Boli genetice de metabolism
   3. Cauze toxice*
   4. Stări posthemolitice**
   5. Necroza acută hepatică***
   6. Nutriția parenterală****
   7. Anomalii cromozomiale*****
   8. Sindroame familiale******

II. *Cauze necunoscute*
   1. Hepatita neonatală idiopatică (a se vedea și tabelul 7)

* Au fost incriminate toxinele bacteriene, sedativele și antihistaminicele administrate mamei în timpul sarcinei sau travaliului, aditivii din lapte, prezența de DDT în țesutul adipos matern. S-a demonstrat experimental că endotoxina de E. coli reproduce o hepatită gigantocelulară tipică. Se discută și posibilitatea ca în anumite condiții perticulare, însăși perfuzia endovenoasă lipidică sau chiar absorbția de polipeptide din tractul digestiv să stea la baza producerii unor hepatite neonatale realizate prin mecanism toxic.

** Situația cea mai frecventă, dar nu exclusivă, este aceea în care după o hemoliză prin izoimunizare maternă se constituie un icter colestatic cu evoluție trenantă.

*** Este vorba de o afecțiune rară, de cauză necunoscută, rareori asociată unei hepatite virale cu prezența de $AgHB_s$. Histopatologic se constată necroză masivă hepatocelulară prin condensarea fibrelor de reticulină intralobulare, prezența de hemosiderină și discretă transformare gigantocelulară. Evoluția este severă, tabloul fiind dominat în final de manifestările hemoragice.

**** Mecanismele de producere ale hepatitei neonatale rămîn necunoscute. Majoritatea copiilor, în această situație, aveau însă boli asociate grave: septicemie, enterocolită necrozantă, diaree severă trenantă etc.

***** O incidență crescută a hepatitei neonatale a fost observată în trisomia 13, 18 și 21 și în sindromul Turner.

****** Este vorba de o serie de sindroame familiale: acidemia trihidroxicoprostatică (THCA), icterul colestatic neonatal familial, cu steatoză hepatică, icterul colestatic familial cu întîrziere a creșterii și retard psihomotor etc.

Unele dintre categoriile de cauze înscrise în tabelul 4 reprezintă în realitate grupe largi de afecțiuni, așa cum sînt de exemplu cauzele infecțioase

Scanned with OKEN Scanner

(tabelul 5) și bolile genetice de metabolism (tabelul 6), fapt ce conferă o mare diversitate etiologică hepatitei neonatale.

TABELUL 5

Cauzele infecțioase ale sindromului hepatitei neonatale
(după A. P. Mowat, 1979)

Agentul infecțios	Investigații de screening	Investigații speciale	Principalele manifestări clinice extrahepatice
1. *Agenți virali*			
• Virusul citomegalic	AC fixatori de complement în ser	Izolarea virusului din urină și ficat Demonstrarea virusului în ficat prin tehnici de imunofluorescență	Nou-născut mic pentru vîrsta gestațională ; microcefalie ; meningoencefalită ; calcificări intracraniene ; purpură trombocitopenică neonatală ; splenomegalie ; retinită ; surditate
• Virusul rubeolei	Evidențierea Ac fixatori de complement și hemaglutinoinhibanți în ser	AC specifici de tip IgM, izolarea virusului din nazofaringe și ficat	Nou-născut mic pentru vîrsta gestațională ; cataractă, retinită ; malformații cardiace ; microoftalmie, buftalmie și edem cornean ; miocardită ; purpură trombocitopenică neonatală ; splenomegalie ; osteopatie ; adenopatii
• Virusul hepatitei B	Prezența Ag HB_s și AC în serul matern	Ag HB_s la nou-născut. Demonstrarea Ag HB_s în ficat prin tehnici de imunofluorescență sau la microscopie electronică	Nu sînt descrise la nou-născut
• Virusul *herpes simplex*	Herpes perinatal la mamă	Izolarea și evidențierea virusului din leziuni cutanate superficiale și din ficat ; incluzii intranucleare	Splenomegalie ; insuficiență cardiacă ; pneumonie ; vezicule cutanate ; meningoencefalită
• Virusul Coxsackie B	Izolare din tractul respirator și materiile fecale	Izolarea din ficat	Miocardită ; meningoencefalită ; pneumonie
• Virusul varicela-zoster	Demonstrarea virusului în leziunile cutanate superficiale	Demonstrarea prezenței virusului în ficat	Infecție diseminată ca în infecția cu *herpes simplex* ; leziuni cutanate mai marcate
2. *Agenți bacterieni*			
• *Listeria monocitogenes*		Izolarea microorganismului din sînge, l.c.r., ficat	Septicemie ; meningită ; pneumonie ; purpură
• *Treponema pallidum*	VDRL, RBW +, în special la mamă	Demonstrarea treponemei prin examen în contrast de fază *Fluorescent treponem antibody Absorbtion*, IgM (FTA-ABS-200)	Rinită, *rash* cutanat ; leziuni osoase ; anemie ; adenopatii ;
3. *Agenți parazitari*			
• *Toxoplasma gondii*	Anticorpi fixatori de complement prezenți în ser	Titru crescut de AC la nou-născut, în special AC de tip IgM ; izolarea protozoarului din ficat și l.c.r.	Microcefalie ; macrocefalie ; meningoencefalită ; calcificări intracraniene ; corioretinită ; purpură trombocitopenică

Scanned with OKEN Scanner

Boli de metabolism asociate cu sindromul hepatitei neonatale
(modificat după P. A. Mowat, 1979)

Afecțiunea	Investigații de screening	Investigații specifice	Alte date clinice asociate
1	2	3	4
1. *Anomalii ale metabolismului glucidelor*			
• Galactozemia congenitală	Substanțe reducătoare prezente în urină	Scăderea concentrației galactozo-1-fosfat uridil transferazei în eritrocite	Debut de la naștere cu vărsături, lipsa progresiei ponderale, diateză hemoragică, tablou de septicemie Tardiv : ciroză, întîrzierea mintală, cataractă
• Intoleranța ereditară la fructoză	Poate exista fructozurie după ingestia de fructoză	Scăderea sau absența fructozo-1-fosfat aldolazei și accesoriu a fructozo-1,6 difosfat aldolazei	Debut la introducerea preparatelor de lapte zaharate, hipoglicemie. Diateză hemoragică, distrofie, anorexie, glicozurie, aminoacidurie
2. *Anomalii ale metabolismului aminoacizilor și proteinelor*			
• Tirozinoza	Testul cu $FeCl_3$ în urină pozitiv ; Fenistix pozitiv	Concentrația serică crescută de tirozină și fenilalanină. Concentrații scăzute de parahidroxifenil piruvat oxidază în ficat	Debut la 1—4 săptămîni, cu lipsa progresiei ponderale, insuficiență hepatocelulară, diateză hemoragică, tubulopatie și rahitism vitamino-D-rezistent
• Deficiența de $alfa_1$-antitripsină*	În electroforeza proteinelor serice, nivele scăzute de $alfa_1$-globuline ; determinarea $alfa_1$-antitripsinei prin metoda imunoprecipitării	Determinări în sistemul fenotipic al inhibitorilor proteazelor (Pi)	10—20% dezvoltă o hepatită severă, debutînd obișnuit la vîrsta de sugar. Evoluția se face către ciroză, fie la vîrsta de sugar, fie tardiv în copilărie sau la vîrsta de adult tînăr. La adult, bronhopneumopatie obstructivă cronică
3. *Anomalii ale metabolismului lipidic*			
• Boala Niemann-Pick	Evidențierea de celule Niemann-Pick în măduva osoasă	Deficiență de sfingomielinază în leucocite sau evidențiată în biopsii ganglionare și hepatice	Hepatosplenomegalie, demență progresivă, orbire

* Prin frecvența sa deficitul de $alfa_1$-antitripsină reprezintă cea mai importantă cauză cunoscută de hepatită neonatală (A. Sass-Kortsak).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 6 (continuare)

2	2	3	4
• Boala de tezaurizare neurovisceral cu oftalmoplegie (tipul F de boală Niemann-Pick, boala Nieville)		Acumulare de sfingomielină. Histiocite „albastre ca marea" în măduva osoasă și ficat	Hepatosplenomegalie, demență progresivă, oftalmoplegie supranucleară
• Boala Gaucher	Evidențierea de celule Gaucher în măduva osoasă	Deficiență de glucozilceramid-beta-glucozidază în leucocite, evidențiabilă în biopsii ganglionare sau hepatice	Splenomegalie, hepatomegalie, adenopatii, infiltrate pulmonare, interesare a SNC
• Boala Wolman		Scăderea acid-esterazei în leucocite sau biopsie hepatică	Vărsături, diaree, lipsa progresiei ponderale, distensie abdominală, hepatosplenomegalie, steatoree, calcificări în glanda suprarenală, întîrziere psihică
4. *Anomalii ale metabolismului pigmenților și acizilor biliari*			
• Sindromul Dubin-Johnson*	Clearance BSP redus, cu creșterea concentrației la 120 minute	Prezența de pigment în celulele hepatice (poate să nu apară evident înainte de 4 ani)	Istoric familial
• Acidemia trihidroxicoprostanică (THCA)	Nivele serie foarte scăzute ale acidului colic	Defectul enzimei specifice de hidroxilare a THCA	Colestază persistentă. Hipoplazie a căilor biliare, evoluînd spre deces pînă la vîrsta de 3 ani
5. *Anomalii endocrine*			
• Hipopituitarism	Hipoglicemie, nivele serice de cortizol scăzute, nivele urinare de 17-CS scăzute	Testul cu metopiron. Deficiență de hormon somatotrop, nivele scăzute de T_4 și TSH	Tablou clinic, biochimic și histopatologic de hepatită neonatală
• Hipotiroidism		T_4 scăzut, TSH crescut	Caracteristic produce hiperbilirubinemie liberă; poate însă produce și tablou de hepatită neonatală
6. *Alte anomalii*			
• Sindromul Zellweger	Nivele serice ale sideremiei, cu saturarea capacității de legare a fierului	Anomalii ale mitocondriilor la PBH	Greutate scăzută la naștere; frunte proeminentă cu sutură metopică dehiscentă, sinostoza suturilor sagitale; cataractă congenitală; hipertelorism, boltă palatină ogivală; ciroză, chiste renale; alterări ale cartilajului la nivelul diafizelor și rotulei

* A fost inclus de Mowat (deși considerăm nejustificat) în lista cauzelor metabolice de hepatită neonatală.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 6 (continuare)

1	2	3	4
• Steatoza hepatică neonatală familială		PBH; hepatocite burate cu grăsime	Obișnuit evoluție lentă; insuficiență hepatocelulară la vîrsta de 4 săptămîni
• Fibroza chistică de pancreas (mucoviscidoza)	Conținut crescut de albumină în meconiu (Meconium B. M. test)	Na^+ și Cl^- în sudoare în concentrație de peste 70 mmol/l	Ileus meconial; lipsa progresiei ponderale, malabsorbție; anemie, edeme, infecții respiratorii (pulmonare) repetate.

Deși prin definiție în cazurile de hepatită neonatală „idiopatică" etiologia rămîne inaparentă, ipotetic au fost implicați numeroși factori, așa cum se poate urmări în tabelul 7.

TABELUL 7

Factori etiologici posibili în hepatita neonatală aparent idiopatică
(după P. A. Mowat, 1979)

Cauza	Momentul leziunii	Mecanism	Exemple
Factori genetici și/sau de mediu înconjurător	Antenatal	Factori infecțioși	• Toxine bacteriene • Virusuri neidentificate
		Factori toxici	• Medicamente în cursul sarcinii sau travaliului: sedative, antihistaminice • Aditivi din lapte • DDT în țesutul adipos matern • Administrare i.v. de lipide
	Perinatal	Factori imunologici	• Incompatibilitate feto-maternă • Absorbție de polipeptide • Deficite imune tranzitorii • Anomalii ale imunității celulare
	Postnatal	Handicapuri perinatale	• Depresie enzimatică tranzitorie • Perfuzie hepatică inadecvată prin tulburări de adaptare hemodinamică postnatală • Solicitare excesivă în cursul unor hemolize severe • Hipoxie perinatală • Modificări de perfuzie hepatică, consecutive stresului legat de naștere

În sprijinul ipotezei existenței unor factori cauzali antenatali, perinatali sau postnatali, inaparenți însă, pledează faptul că frecvent în aceste cazuri este vorba de sarcini patologice, prematuritate sau dismaturitate, precum și observația că într-un procent mare din cazuri primele manifestări care atrag atenția și care deseori justifică internarea traduc o afectare extrahepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Datele clinice, biologice, histologice (fig. 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15) *și evolutive* care individualizează sindromul hepatitei neonatale sînt prezentate în tabelul 8. Tabelul 9 redă sintetic obiectivele și mijloacele de explorare paraclinică în hepatita neonatală.

Diagnosticul diferențial al hepatitei neonatale trebuie făcut în principal cu atrezia de căi biliare extrahepatice ; în tabelul 10 sînt sintetizate datele definitorii pentru aceste două entități.

Tratamentul hepatitei neonatale se bazează pe următoarele principii : încercarea de a combate malabsorbția lipidelor (administrare de trigliceride cu catenă medie, Portagen ® ; combaterea colestazei (colestiramină 4 g/zi, timp de 12 zile, fenobarbital 10 mg/kg/zi, corticoterapie sub protecție de antibiotice) ; prevenirea și tratamentul principalelor complicații legate de colestaza prelungită : vitamina K, 5 mg/săptămînă, i.m., vitamina D_3 2 000 u/zi, vitamina A 10 000 u/lună i.m. ; corectarea anemiei prin transfuzii de sînge sau masă eritrocitară, numai dacă aceasta este severă ; prevenirea, recunoașterea și tratarea corectă a infecțiilor intercurente ; recunoașterea și tratarea manifestărilor de insuficență hepatocelulară.

TABELUL 8

Caracteristicile sindromului de hepatită neonatală

1. *Date clinice*

- Tablou dominat de prezența icterului, cu debut obișnuit în primele 4 săptămîni de viață extrauterină (este posibil însă și un debut mai tardiv, între 5—12 săptămîni de viață).
- Icterul are un aspect „obstructiv" cu urini hipercrome (colalurie) și scaune obișnuit decolorate.
- Prezența hepatomegaliei, însoțită în 50% din cazuri de splenomegalie.
- În unele cazuri absența progresiunii ponderale, alterarea stării de nutriție.

2. *Date biologice*

- Hiperbilirubinemie mixtă, cu predominența bilirubinei conjugate, adesea cu valori mari (icter colestatic).
- Prezența de pigmenți și săruri biliare în urină, stercobilinogen fecal scăzut.
- Teste de necroză hepatocelulară moderat crescute (valori de 2—6 ori mai crescute față de normal).
- Timpul de protrombină poate fi prelungit.
- Albumina serică poate fi scăzută.
- Prezența frecventă a unei anemii normocitare moderate, cu caracter de anemie hemolitică.

3. *Date histologice*

Elementele caracteristice sînt :

- *prezența colestazei*, cu acumulare de pigment în hepatite și — ocazional — prezența de trombi biliari în canaliculele biliare ;
- *grade variabile de transformare gigantocelulară a hepatocitelor* : celule multinucleate de talie mare, cu citoplasmă palidă și grade diferite de tinctorialitate a nucleilor.
- *proliferarea canaliculelor biliare intrahepatice** ;
- *creștere a activității fibroblastice* în spațiile porte, cu extensie peri- și intralobulară ;
- necroză hepatocelulară evidențiată prin colapsul rețelei de fibre reticulare.

Mai pot fi prezente, ca date histopatologice asociate, de intensitate variabilă :

- prezența de infiltrat inflamator — moderat dar difuz — de tip acut (cu predominența polimorfonuclearelor) sau cronice (cu celule mononucleare) în spațiile porte și în lobulul hepatic.

4. *Date evolutive*

- Evoluția icterului colestatic este deseori trenantă, cu posibilitatea instalării unor complicații datorate colestazei prelungite.
- Pot apare în evoluție și semne de insuficiență hepatocelulară severă (edeme, sindrom hemoragic, encefalopatie hepatică, alterare marcată a stării de nutriție).

* Mai puțin pronunțată însă ca în atrazia căilor biliare extrahepatice.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 9

Obiective și mijloace de explorare paraclinică în hepatita neonatală

Obiective	Mijloace
1. Stabilirea răsunetului funcțional hepatic	Explorarea funcțională hepatică: a. Sindrom excretobiliar b. Sindrom de citoliză c. Sindrom de insuficiență hepatocelulară d. Sindrom de activare mezenchimală (sindrom biologic inflamator)
2. Stabilirea gradului colestazei (obiectiv impus de necesitatea excluderii unei atrezii de căi biliare, care rămîne principala problemă de diagnostic diferențial și în care colestaza este completă)	a. Pigmenți biliari în aspiratul duodenal, urină, scaun b. Test de hemoliză cu apă oxigenată c. Alfafetoproteina serică d. 5′-nucleotidaza serică e. Eliminarea digestivă a roz-bengalului marcat cu I^{131} f. Colangiografie intravenoasă în perfuzie g. Raport acid colic/acid chenodezoxicolic
3. Stabilirea naturii leziunilor hepatice	a. Explorare morfologică prin puncție biopsie b. Explorare chirurgicală. Dacă după 6—8 săptămîni de evoluție a colestazei explorările anterioare nu permit excluderea, cu certitudine, a unei atrezii de căi biliare extrahepatice (10%) se indică explorare chirurgicală
4. Stabilirea diagnosticului etiologic al hepatitei neonatale	a. Explorări diferențiate în funcție de etiologia presupusă clinic și anamnestic

TABELUL 10

Elemente de diagnostic diferențial între hepatita neonatală și atrezia de căi biliare extrahepatice

Hepatita neonatală	Atrazia de căi biliare extrahepatice
1	2
Date clinice	
• Mai frecventă la sexul masculin și prematuri, incidență familială în 15—20% din cazuri	• Nu există predispoziție familială sau de sex
• Debut în general mai tardiv (obișnuit în primele 3—5 săptămîni de viață extrauterină) rareori după 5—12 săptămîni	• Debut precoce al sindromului icteric (de obicei în prima săptămînă de viață extrauterină, rareori peste 2 săptămîni)
• Icter obstructiv, în general fluctuant	• Icter obstructiv, de obicei progresiv și persistent
• Hepatomegalia este elementul esențial la examenul fizic (splenomegalia în primele 3 luni de viață este semn de hepatită neonatală)	• Hepatomegalia este constantă și fermă, splenomegalia este absentă și în cazul cînd este prezentă, este moderată

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 10 (continuare)

1	2
• În 1/3 din cazuri se notează alterarea stării generale, anorexie, semne digestive, lipsa progresiei ponderale	• Starea generală se menţine mult timp bună, în contrast cu intensitatea icterului. Evoluează de obicei fără semne de infecţie, digestive sau neurologice
Date biologice a) *de explorare uzuală* • Hiperbilirubinemie mixtă, mai puţin importantă, cea conjugată sub 1/2 din valoarea totală. Valorile sînt în general variabile în timp	• Hiperbilirubinemie mixtă importantă (peste 10—20 mg %), cea conjugată peste 1/2 din valoarea totală. Hiperbilirubinemia este persistentă ; dacă se produc scăderi ale valorilor serice sînt incomplete şi tranzitorii
• Semne umorale inflamatorii prezente ; semne de citoliză prezente, dar moderate • Prezenţa semnelor de insuficienţă hepatocelulară ; hipoprotrombinemie, ce nu răspunde la administrarea de vitamină K	• Semne umorale inflamatorii şi de citoliză absente iniţial • Absenţa, iniţial, a semnelor de insuficienţă hepatocelulară. După 2—3 săptămîni de evoluţie se poate observa o creştere a timpului de protrombină, care se corectează însă după administrarea de vitamină K.
• Prezenţa unei anemii hemolitice moderate cu test Coombs negativ	• Hiperlipemie, hipercolesterolemie, hiperbetalipoproteinemie, prezenţa crescută a lipoproteinei X necorectată de administrarea de colestiramină, 4 g/zi
b) *specifice pentru diferenţiere* (teste speciale)	
• 5'-nucleotidaza serică sub 25 u.i./l • Tubaj duodenal ; prezenţa bilei • Excreţia fecală a roz bengalului marcat radioactiv (I^{131}) peste 20 % în primele 72 de ore de la injectare • Colangiografie endovenoasă (în perfuzie continuă) : opacitafierea CBEH	• 5'-nucleotidaza serică peste 25 u.i./l • Tubaj duodenal ; absenţa bilei • Excreţia fecală a roz bengalului marcat radioactiv (I^{131}) sub 10 % în primele 72 de ore de la injectare • Colangiografie endovenoasă : CBEH nu se opacifiază • Testul hemolizei cu H_2O_2 : pozitiv
• Raport acid colic/acid chenodezoxicolic supraunitar în ser	• Raport acid colic/acid chenodezoxicolic subunitar în ser
Date histopatologice (PHH se recomandă a se efectua după 4—6 săptămîni de icter persistent)	
• Stază biliară prezentă în spaţiile porte, dar trombii biliari sînt absenţi, iar proliferarea canaliculelor biliare este neglijabilă	• Modificările canaliculelor biliare sînt cele mai importante ; stază intracapiliculară şi intracanaliculară (mai ales la periferia lobulului) ; în 1/3 din cazuri sînt vizibili trombi biliari în canalele din spaţiile porte. Proliferarea canaliculelor biliare, deseori transformate microchistic. • Limfaticele în spaţiile porte lărgite, dilatate chistic, limfedem al spaţiilor porte. Proliferare fibroasă portală şi periportală extensivă
• Infiltrat inflamator prezent în spaţiile porte şi intralobular • Modificările parenchimatoase sînt constante şi importante : tumefacţie a hepatocitelor, marcată variabilitate de talie a acestora, modificări degenerative, necroze hepatocelulare, prezenţa de celule gigante multinucleate • Focare de hematopoieză extramedulară	• Nu există infiltrat inflamator notabil în spaţiile porte. • Modificări parenchimatoase puţin manifeste (în 25 % din cazuri focare degenerative periportale, necroze celulare, formare de celule gigante) • Modificări hipertrofice ale ramurilor arterei hepatice

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 10 (continuare)

1	2
Evoluție spontană • Sub tratament medical de așteptare (corticoizi, antibiotice de protecție, coleretice) evoluție bună; evoluție spre hepatită cronică și ciroză în aproximativ 50% din cazuri totuși, dar mai tardivă	• Evoluție invariabilă spre ciroză în absența rezolvării chirurgicale. Ciroza se instalează în general precoce (1—3 luni) și se manifestă de asemenea precoce (4—6 luni)

În aproximativ 10% din cazuri, diagnosticul diferențial pe baza datelor de mai sus nu este posibil; este indicată explorarea chirurgicală.

Explorare chirurgicală • Explorare directă • Colangiografie intraoperatorie • Biopsie hepatică și a canalelor biliare	Nu evidențiază atrezia CBEH	Evidențiază atrezia CBEH

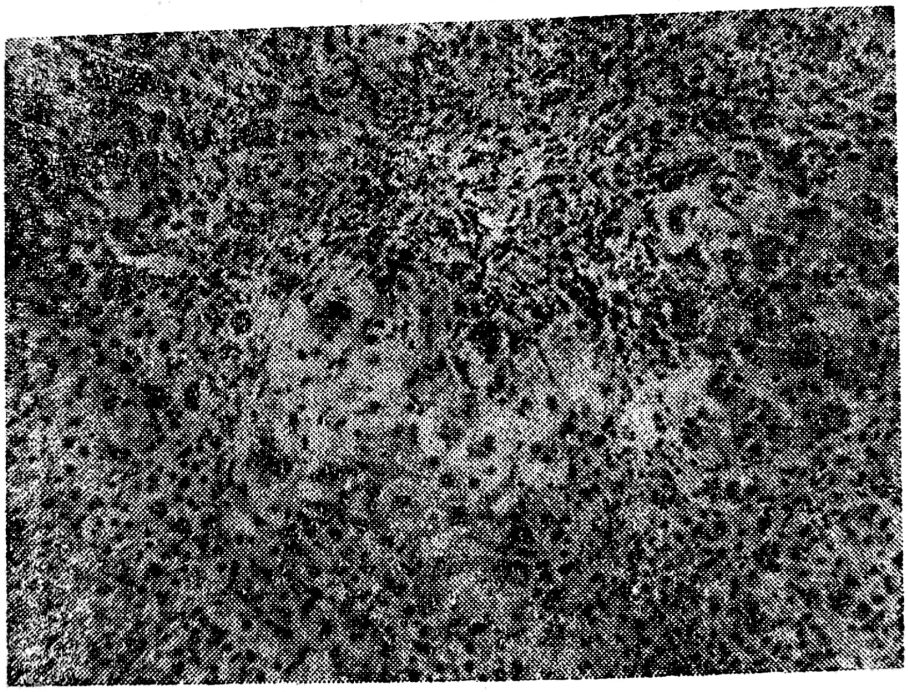


Fig. 9 — Hepatită neonatală. HE × 150. Interlobular, cîmpuri periportale mult lărgite, cu infiltrat inflamator. Intralobular, prezența de hepatocite multinucleate. Absența canaliculelor biliare.

Profilaxia se adresează factorilor patogeni (prezentați în tabelul 7) ce acționează în cursul sarcinii la mamă și postnatal la copil.

Evoluția spontană sau controlată terapeutic este mai bună decît a atreziei de căi biliare extrahepatice, dar încă grevată de mortalitate mare (25% din bolnavi decedează în primul an de viață) și de procentajul mare de cronicizare (50% evoluție spre hepatită cronică și ciroză); se raportează vindecări complete în 25—50% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

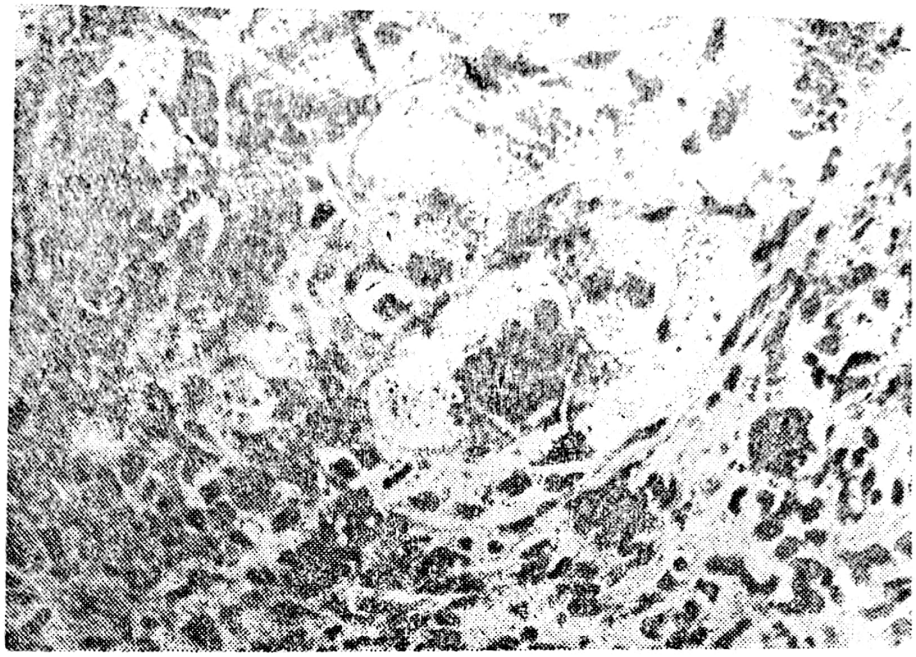


Fig. 10 — Hepatită neonatală (detaliu din fig. 9). HE × 250. Hepatocite cu citoplasma clară și granulații de pigment biliar. Numeroase celule gigante multinucleate. Abia vizibile, ramuri rudimentare ale căilor biliare, în stînga jos.

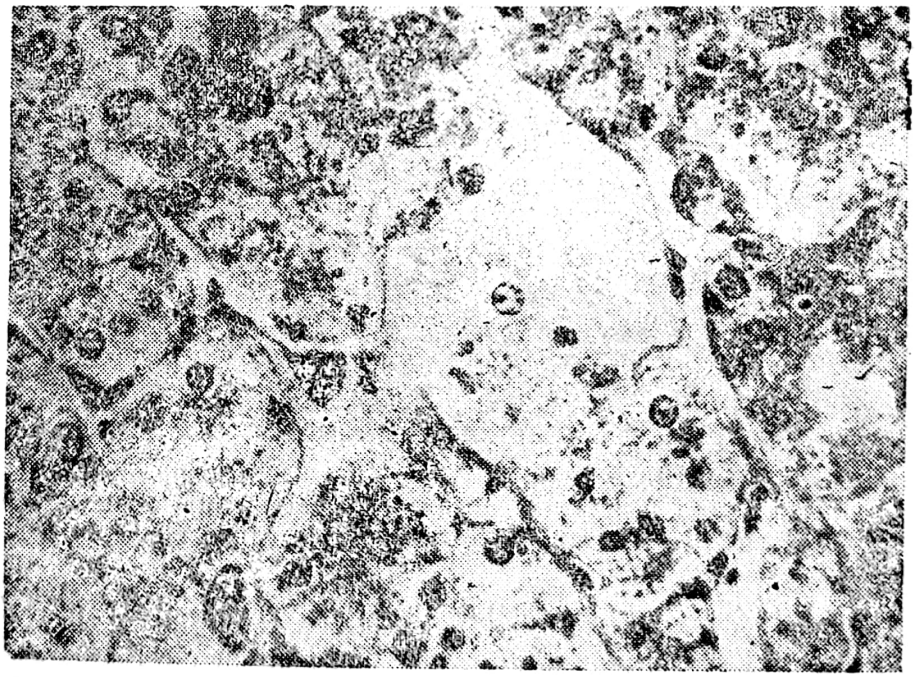


Fig. 11 — Hepatită neonatală cu transformarea gigantocelulară parțială. HE × 250. Cele mai multe celule hepatice au citoplasma balonizată și incluzii de pigment biliar. În centrul imaginii se găsește o celulă gigantă multinucleată, cu numeroase incluzii de pigment, o porțiune importantă a citoplasmei este clară.

Scanned with OKEN Scanner

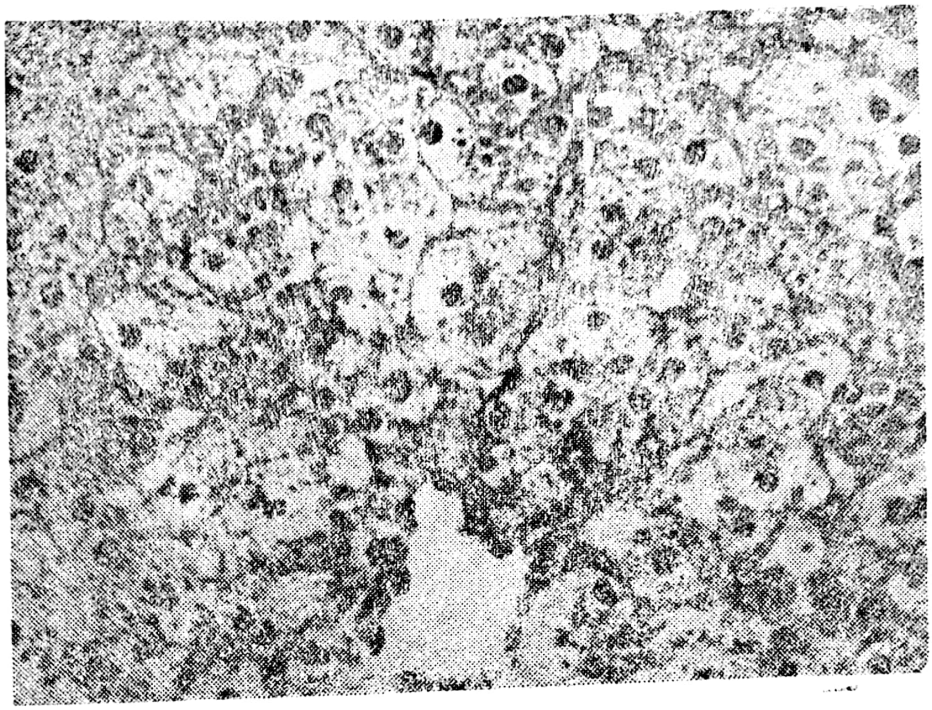


Fig. 12 — Hepatită neonatală. HE × 200. Arhitectura hepatică normală. În zona centrală se găsesc cîmpuri de leucocite neutrofile. Citoplasma multor celule este balonizată și conține granulații fine de pigment biliar. Rare hepatocite cu mai mulți nuclei.

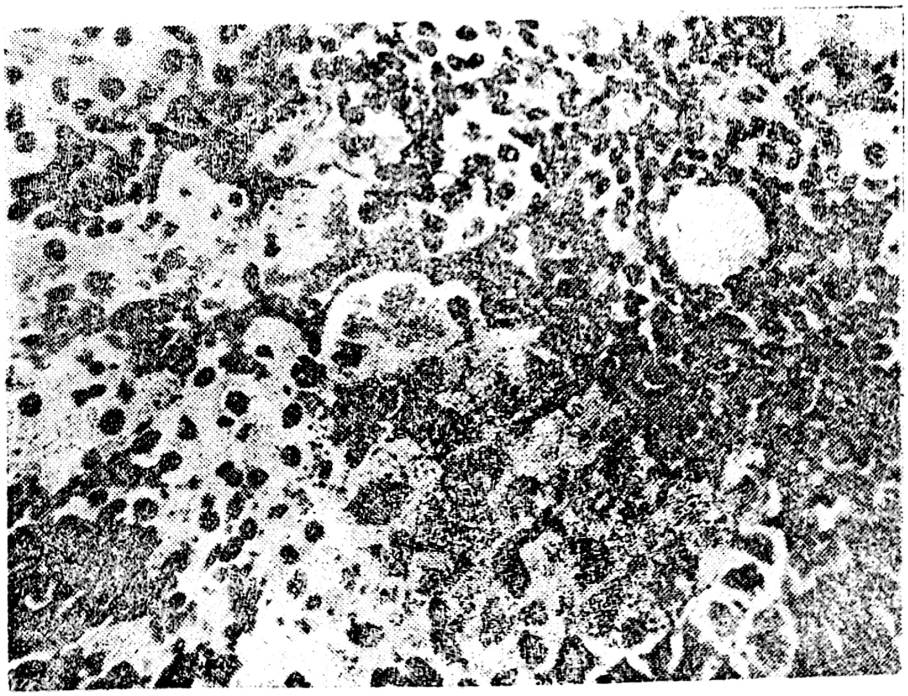


Fig. 13 — Hepatită neonatală. HE × 200. Infiltrat limfohistiocitar în jurul venei centrolobulare, cu extensie între hepatocite. Eozinofile în număr mic. Celulele situate în partea stîngă a imaginii reprezintă insule hematopoietice. Celulele hepatice vecine cu infiltratul centrolobular au citoplasma balonizată și conțin incluzii de pigment biliar. Trombi biliari în capilarele biliare.

Scanned with OKEN Scanner

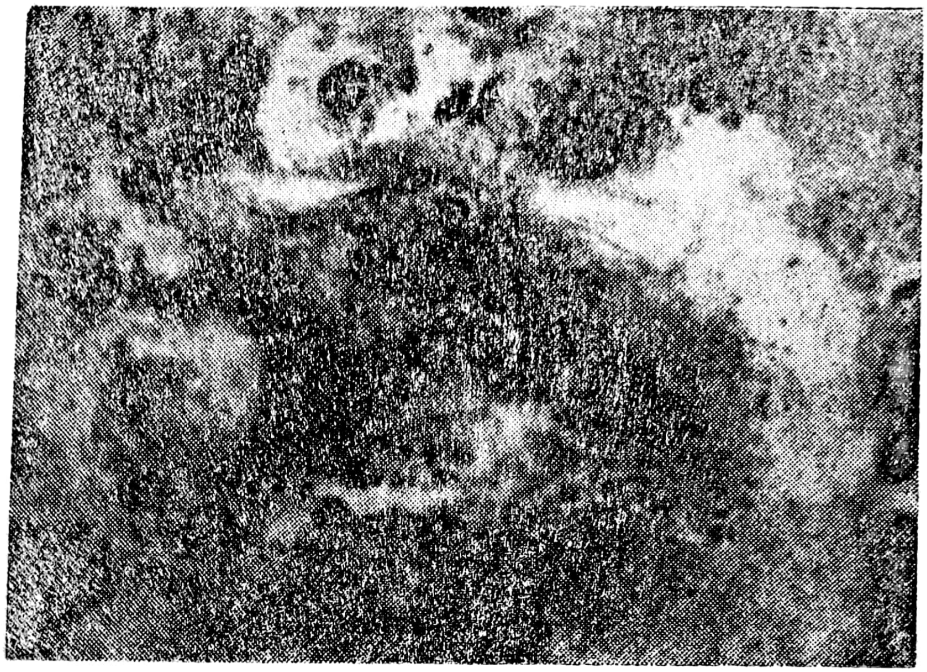


Fig. 14 — Hepatită gigantocelulară, detaliu HE × 600. Un hepatocit gigant multinucleat, cu granulații de pigment situat intracitoplasmatic.

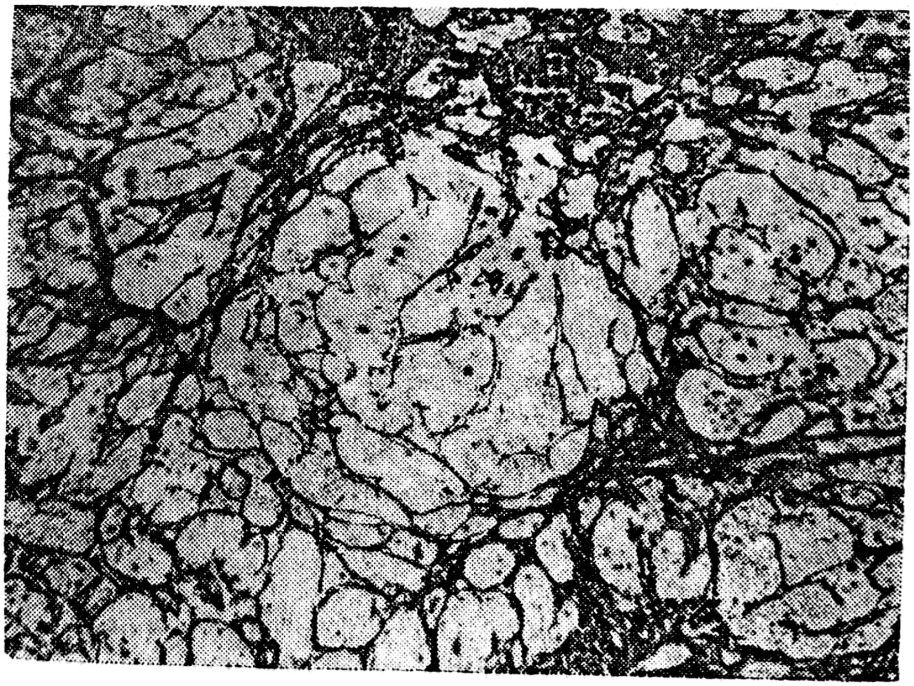


Fig. 15 — Ciroză secundară unei hepatite neonatale. Impregnația argentică Gömöri × 150. Rețeaua de fibre de colagen subdivide și înconjură zone de hepatocite.

Scanned with OKEN Scanner

4. Colestazele copilului

Ca și în perioada neonatală, colestaza la copil se definește prin coexistența de icter, scaune complet sau parțial decolorate și prurit. Colestazele acestei grupe de vîrstă au însă caractere definitorii, specifice, prin care se deosebesc de cele din perioada neonatală. Aceste caractere specifice colestazelor copilului mare vor fi prezentate în cele ce urmează.

4.1. CARACTERELE COMUNE ALE COLESTAZELOR COPILULUI MARE

Circumstanțele în care o colestază poate fi recunoscută în cursul celei de a doua copilării sînt foarte variabile. Uneori toate elementele triadei clinice sînt prezente: decolorarea scaunelor, icterul, pruritul; în aceste situații rămîne de precizat care este vechimea colestazei, condițiile de apariție (brutală sau progresivă), contextul clinic (prezența febrei sau durerilor), toate aceste elemente fiind indispensabile stabilirii etiologiei colestazei.

Este posibil însă ca triada simptomatică să fie incompletă:

— decolorarea scaunelor, evidentă în primul trimestru de viață, este mai puțin netă la copilul mare;

— icterul poate să se prezinte ca subicter moderat sau să fie absent. Absența icterului în momentul examenului clinic obligă la cercetarea prezenței sale în antecedentele, mai mult sau mai puțin depărtate, ale copilului. În condițiile în care informațiile procurate de anamneză rămîn negative, nu trebuie să se excludă ipoteza unui sindrom colestatic;

— pruritul este elementul clinic cel mai fidel de colestază la copilul mare. Existența sa izolată trebuie să conducă la cercetarea celorlalte elemente clinice ale colestazei. Uneori pruritul constituie elementul clinic unic și permanent al unei colestaze, pe fondul cărui apar puseuri febrile sau icterice, sau episoade de decolorare a scaunelor. Exagerarea sa nocturnă este constantă; pruritul se poate exacerba și în cursul emoțiilor și al infecțiilor intercurente.

În afara acestor elemente ale triadei clinice există și alte manifestări clinice care pot pune în discuție o colestază: dureri abdominale, episoade febrile neexplicate, descoperirea unei „mase" abdominale, prezența unei hepatomegalii izolate.

Scanned with OKEN Scanner

În toate cazurile, la copilul mare, oricare ar fi condițiile și modalitățile de manifestare clinică (completă sau incompletă) ale unei colestaze vor fi puse în discuție aceleași ipoteze etiologice, iar conduita practică va trebui să fie aceeași deoarece nu există nici un paralelism între expresia clinică a unei colestaze și cauza sa.

4.1.1. ASPECTE CLINICE

Etapa clinică trebuie să asocieze o serie întreagă de argumente :

— existența sau nu a *crizelor dureroase abdominale* ;

— existența de *episoade febrile* ce coincid sau nu cu un subicter, o decolorare a scaunelor, o exacerbare a pruritului ;

— punerea în evidență a unei *hepatomegalii* care nu lipsește niciodată în colestazele cronice ale copilului mare. Hepatomegalia poate avea dimensiuni importante și o consistență normală, după cum în alte cazuri poate fi moderată, dar de consistență fermă, dură, cu suprafața neregulată, nodulară ; în această a doua situație este vorba de prezența unei ciroze biliare.

Sub aspect practic, hepatomegalia este un element esențial de orientare a diagnosticului :

• o hepatomegalie voluminoasă orientează spre o colestază extrahepatică ;

• o hepatomegalie moderată orientează spre o colestază intrahepatică ;

— existența unei *splenomegalii* evocă răsunetul portal al cirozei biliare, la fel ca și decompensarea de tip ascitic sau hemoragic (hematemeză sau melenă) a hipertensiunii portale ;

— prezența unei *„mase" abdominale* subhepatice, sau paramediane, mai mult sau mai puțin sensibilă, trebuie totdeauna căutată cu cea mai mare minuțiozitate, ea avînd o mare importanță etiologică. Adesea, această „masă" abdominală nu va fi palpată decît sub anestezie generală, în momentul intervenției chirurgicale ;

— semnele acute ale unei *peritonite biliare* pot însoți uneori colestaza, ele punînd în discuție un chist de coledoc fisurat.

Antecedentele personale — patologice și fiziologice — vor trebui reconstituite cu multă minuțiozitate. Se va insista mai ales asupra următoarelor aspecte : existența unui icter neonatal prelungit ; aspectul creșterii staturale și ponderale ; prezența unui facies particular, a unei anomalii cardiace sau malformații vertebrale ; prezența unui retard psihic.

Antecedentele familiale trebuie, de asemenea, precizate avînd în vedere caracterul familial al unora din colestazele copilului ; este important de a preciza starea de sănătate a membrilor familiei, atît pe linia fraților și surorilor, cît și pe linie parentală.

Pe plan practic, după efectuarea anamnezei și a examenului clinic, trebuie să se stabilească prezența și importanța colestazei, prin observația copilului timp de cîteva zile. Spitalizarea va fi necesară și pentru realizarea unui anumit număr de examene complementare, indispensabile atît pentru confirmarea sau infirmarea colestazei, cît și pentru stabilirea sediului acesteia : intra sau extrahepatic.

Scanned with OKEN Scanner

4.1.2. EXAMENE COMPLEMENTARE

1. *Examene biologice.* Datele biologice într-o colestază pot fi foarte variabile. Uneori, elementele retenției biliare sînt omogene : hiperbilirubinemie de tip conjugat, hipercolesterolemie, hiperlipemie, creșterea fosfatazelor alcaline și a 5′-nucleotidazei.

Descori, mai ales dacă este vorba de o colestază cronică, se constată o disociație între retenția de bilirubină, care este moderată și importanța retenției colesterolo-lipidice. Alteori, disociația este inversă, cu semne clinice și biologice evidente în favoarea unei colestaze, fără a fi prezentă retenția colesterolo-lipidică. În toate cazurile concentrația acizilor biliari în sînge este crescută.

De asemenea, există situații în care numai elementele biologice ale colestazei sînt prezente, în absența oricărui semn clinic ; în această situație datele biologice evocă originea colestatică a unei hepatomegalii sau a unei ciroze.

În toate circumstanțele, discutarea unei colestaze la copil presupune o etapă radiologică și o etapă histologică.

2. *Etapa radiologică.* Etapa radiologică este esențial orientată spre cercetarea unui chist de coledoc.

a) *Radiografia abdominală simplă.* Poate evidenția o imagine rotundă, de densitate hidrică, vizibilă în hipocondrul drept, limita sa superioară fiind confundată cu ficatul, iar limita inferioară mai mult sau mai puțin netă. În cazuri excepționale se poate vedea peretele calcificat al acestei imagini.

b) *Opacifierea căilor biliare.* Se va efectua cînd hiperbilirubinemia este absentă sau moderată, inferioară valorii de 5 mg/dl.

• *Colecistografia orală.* Poate evidenția vezicula biliară, iar în 20% din cazuri o dilatație chistică a coledocului.

• *Colangiografia intravenoasă.* Este preferată deoarece permite evidențierea succesivă a canalelor biliare și a veziculei biliare. Tehnica ideală în caz de subicter este colangiografia sub perfuzie timp de 12 ore. Uneori este indicată o doză dublă de produs opac, pentru a obține o imagine bună. Uneori sînt necesare secțiuni tomografice și clișee tardive pentru a putea interpreta mai bine imaginile slab contrastante ale căilor biliare intra- și extrahepatice. Cu toate acestea, eșecul opacifierii căilor biliare este frecvent, chiar cînd cauza colestazei este extrahepatică ; în aceste situații se va apela la alte examene de mai mare finețe.

• *Colangiografia pe cale endoscopică transpapilară.* Este o metodă rar folosită la copilul mic în lipsa instrumentarului adecvat. Între altele această metodă expune la risc de colangită pe o cale biliară destinsă, cu stază biliară, cît și la pancreatită prin edem secundar al papilei. Examenul poate fi efectuat mai frecvent la copilul mare.

• *Colangiografia transhepatică.* Nu este o metodă de rutină fiind utilizată doar în rare cazuri ; evidențiază rar opacifierea căilor biliare, în condițiile în care aceasta nu a fost obținută prin alte tehnici. Metoda expune la risc infecțios în condițiile în care căile biliare sînt dilatate. Din aceste motive, această metodă este efectuată în principal pe masa de operație, înaintea laparotomiei.

c) *Alte explorări radiologice* :

• *splenoportografia*, care evidențiază traiectul venei porte, ce poate fi împinsă spre linia mediană ;

Scanned with OKEN Scanner

• *arteriografia selectivă a trunchiului celiac sau a arterei mezenterice superioare*, ce permite evidențierea mai bună a traiectului trunchiurilor arteriale și distribuția ramificațiilor lor ;

• *pneumoperitoneul*, la care nu se recurge decît în mod excepțional.

d) *Examenul radiologic al aparatului digestiv* :

Tranzitul baritat. Procură relații importante asupra poziției stomacului, cadrului duodenal și colonului transvers proximal. În ceea ce privește stomacul, acesta în majoritatea cazurilor este împins spre stînga. Studiul deformațiilor cadrului duodenal procură informații de prim ordin : pe clișeele de profil porțiunea a doua a duodenului poate fi deplasată înainte, traducînd existența unei „tumefacții" situată pe tractul biliar. Pe clișeele oblice, duodenul poate fi deformat de aspect diferit, cadrul duodenal apărînd lărgit, ca în cazul unei tumori a capului pancreasului. În alte cazuri duodenul este împins în jos și la stînga, deformarea interesînd genunchiul superior și partea superioară a porțiunii a doua. De obicei un chist de coledoc de mică talie nu antrenează o deformație duodenală.

Clisma baritată poate evidenția coborîrea și deplasarea anterior și la stînga a unghiului colic drept, împingerea în jos a colonului transvers proximal.

e) *Scintigrafia hepatobiliară.* Această metodă, cuplată cu testul cu roz Bengal marcat cu ^{131}I poate evidenția o excreție foarte scăzută în scaun a colorantului, aceasta fiind mărturia prezenței unui obstacol pe un segment oarecare al căii biliare. Uneori măsurarea radioactivității prin această metodă evidențiază, în regiunea subhepatică și în intestin, staza produsului radioactiv și demonstrează astfel originea biliară a unei „mase" subhepatice, orientînd spre diagnosticul de chist de coledoc. Scintigrafia poate fi executată după 3—7 ore de la injectarea produsului, la pacienții fără icter și la 24 de ore de la injectare la cei icterici.

f) *Ecotomografia și tomografia axială computerizată* sînt examene simple, perfect inofensive, care oferă informații precise asupra limitelor unei „mase" abdominale și asupra conținutului său lichidian sau solid. Aceste metode reprezintă în prezent cele mai precise mijloace de confirmare a diagnosticului înainte de intervenția chirurgicală.

3. *Examenul histologic.* Examenul histologic al ficatului prin puncție-biopsie transcutană pune în evidență, pe lîngă semnele nespecifice de retenție biliară, aspecte ce permit afirmarea sediului intra sau extrahepatic al colestazei. Existența de trombi biliari în spațiul port afirmă sediul extrahepatic al colestazei. Studiul histologic al ficatului în prezența unei colestaze are ca obiectiv esențial cercetarea unei fibroze și a unei proliferări de neocanalicule biliare în spațiul port ; astfel, dacă se ezită luarea unei decizii chirurgicale, prezența de neocanalicule biliare în fibroza periportală este suficientă pentru a impune această decizie.

4.1.3. INDICAȚII CHIRURGICALE

Stabilirea diagnosticului de colestază la un copil mare echivalează cu luarea unei decizii chirurgicale.

În cazurile cînd examenele preoperatorii au stabilit localizarea sediului colestazei pe tractul biliar extrahepatic, intervenția chirurgicală va fi de la

Scanned with OKEN Scanner

început programată în scop curativ. În majoritatea cazurilor însă indicația chirurgicală va fi, înainte de toate, de ordin diagnostic și va consta în minilaparotomie, ce are ca obiectiv stabilirea sediului extra sau intrahepatic al colestazei.

De regulă este de dorit ca acceptarea ipotezei unei colestaze cu sediu intrahepatic să se facă numai după ce s-a înlăturat prin explorare chirurgicală orice anomalie la nivelul arborelui biliar extrahepatic.

Calea de abord. Laparotomia mediană clasică este din ce în ce abandonată în profitul unei căi drepte transversale. Această cale de abord facilitează bascularea ficatului în sus și vizualizarea pediculului. În afara acestui avantaj, reconstituirea parietală este mai solidă pentru că se face în trei planuri. Următoarea etapă este *biopsia chirurgicală a ficatului,* care se face sistematic, țintit, în funcție de aspectul macroscopic al ficatului.

Măsurarea presiunii portale este o altă etapă importantă, avînd în vedere frecvența cazurilor în care la colestază se asociază hipertensiune portală. Presiunea portală va fi determinată sistematic la nivelul unei vene ileale și completată eventual cu o ileoportografie intraoperatorie. Pentru măsurarea presiunii se poate utiliza și vena ombilicală, dacă poate fi repermeabilizată.

Explorarea chirurgicală propriu-zisă. Explorarea propriu-zisă este orientată esențial spre aspectul veziculei biliare. Prezența bilei colorate în vezicula biliară, în absența unui obstacol patent pe calea biliară, exclude *a priori* existența unui obstacol deasupra confluenței canalului cistic. Pentru localizarea exactă a unui obstacol pe calea biliară se va cerceta permeabilitatea întregii căi biliare prin intermediul colangiografiei intraoperatorii.

Colangiografia intraoperatorie. Această explorare se realizează prin injectarea unui produs iodat hidrosolubil în vezicula biliară, prin intermediul unei sonde (dacă volumul veziculei este normal sau crescut) sau prin intermediul unui ac fin (cînd volumul veziculei biliare este redus). Opacifierea completă a arborelui biliar, cu pasaj duodenal și arborizație intrahepatică exclude ipoteza unui obstacol pe calea biliară excretorie ; în acest caz este vorba de o colestază cu sediu intrahepatic.

În situația — frecvent întîlnită — cînd se obține opacifierea exclusivă a coledocului inferior asociată cu pasaje duodenale, este necesar să se administreze substanța de contrast în porțiunea înaltă a tractului biliar prin puncționarea canalului hepatic cu un ac fin, de jos în sus (fig. 16).

În mod excepțional, cînd opacifierea căilor biliare nu se obține nici prin cea de a doua variantă, se poate recurge la injectarea substanței iodate la nivelul hilului hepatic, mai ales cînd se suspicionează o stenoză hilară a convergenței canalelor hepatice, drept și stîng.

Colangiografia intraoperatorie este importantă atît pentru diagnostic (determinarea sediului și naturii obstacolului), cît și pentru atitudinea terapeutică, orientînd atitudinea operatorie.

Explorarea biliară intraoperatorie în colestazele copilului permite evidențierea mai multor tipuri de anomalii biliare extrahepatice.

Scanned with OKEN Scanner

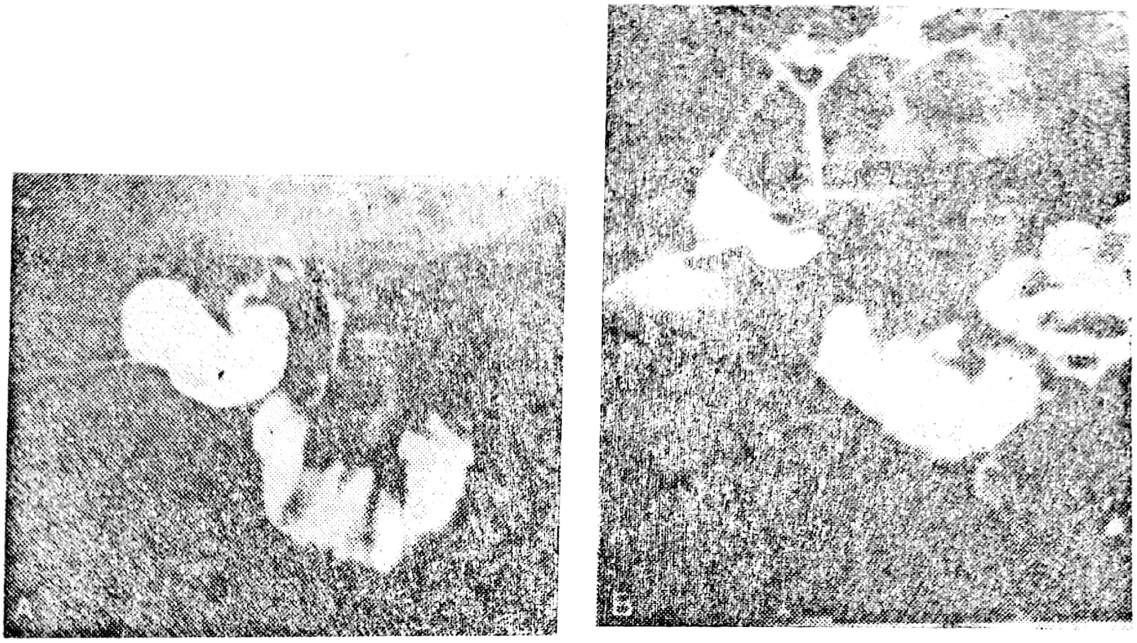


Fig. 16 — Hipoplazia căilor biliare intrahepatice. Copil în vîrstă de 1 an. Colangiografie peroperatorie. *A* — Injectarea produsului opac în vezicula biliară permite opacifierea canalului cistic, coledocului și duodenului; căile biliare intrahepatice nu sînt opacifiate. *B* — prin injectarea directă a canalului hepatic de jos în sus, căile biliare intrahepatice sînt bine opacifiate.

4.2. COLESTAZE DE ORIGINE EXTRAHEPATICĂ

4.2.1. CHISTUL DE COLEDOC

4.2.1.1. **Aspecte generale**

Dilatația chistică congenitală a coledocului este cea mai frecventă anomalie anatomică a arborelui biliar extrahepatic după atrezia biliară congenitală.

În literatura medicală dilatația chistică congenitală a coledocului mai este cunoscută și sub denumirile de chist de coledoc sau pseudochist de coledoc.

Diagnosticul precoce și corect al chistului de coledoc este urmat de vindecare în 80—90% din cazuri, în timp ce nerecunoașterea sa sau un diagnostic tardiv pot antrena evoluția spre ciroză biliară și exitus.

4.2.1.2. **Anatomie patologică**

Majoritatea autorilor adoptă terminologia anatomică a lui Alonso Lej, care distinge trei forme diferite:

1. dilatația chistică a coledocului;
2. diverticulul congenital al coledocului;
3. coledococelul congenital.

Aceste trei forme anatomice ale chistului de coledoc sînt reprezentate în fig. 17.

Scanned with OKEN Scanner

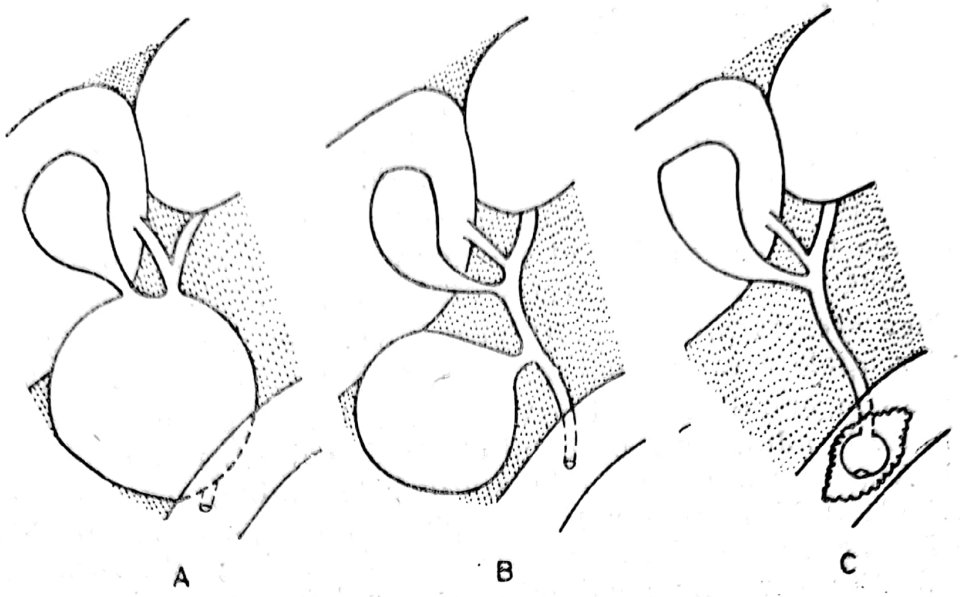


Fig. 17 — Forme anatomice ale chistului de coledoc (după Alonso Lej).
A — Chist de coledoc. B — Diverticul coledocian. C — Coledococel.

1. *Dilatația chistică a coledocului* (chistul de coledoc adevărat). Este cea mai frecventă formă anatomică a chistului de coledoc. Dilatația interesează aproape în totalitate calea biliară extrahepatică, de la convergența canalelor hepatice (superior), pînă la porțiunea retroduodenopancreatică (inferior), incluzînd în general și canalul cistic. Căile biliare supraiacente chistului pot fi : intacte, ușor dilatate (și neuniform) sau total dilatate. Volumul dilatației chistice este variabil ; diametrul său este cuprins cel mai frecvent între 6 și 10 cm iar conținutul său variază între 300 și 500 ml de bilă. La copilul mare conținutul chistului de coledoc poate fi considerabil, variind între 1 000 și 1 500 ml, fără a exista un raport direct între volumul dilatației chistice și data apariției simptomatologiei. Coledocul inferior poate fi normal și permeabil ; cel mai frecvent el este îngustat și prezintă o stenoză parțială ; este obstruat total doar la nou-născut. Vezicula biliară este, în general, deplasată lateral, dar are un volum normal, chiar în cazul în care canalul cistic este dilatat. Uneori, însă, vezicula biliară este dilatată, bilobată și conține calculi ; alteori, dimpotrivă, ea poate fi goală, aplazică sau chiar absentă. Examenul histologic al peretelui intern al chistului nu evidențiază aproape niciodată prezența unui epiteliu de tip biliar ; pot fi regăsite cel mult cîteva plaje epiteliale. Fenomenele inflamatorii și staza sînt responsabile de prezența unei fibroze și hipervascularizații importante.

2. *Diverticulul congenital al coledocului.* Este o dilatație laterală a peretelui coledocului, de obicei sacciformă, legată de coledoc printr-un pedicul scurt și îngust. Poate fi localizat intra sau extraduodenal.

3. *Coledococelul congenital.* Este al treilea tip anatomic din clasificarea lui Alonso Lej, avînd sediul în porțiunea intraduodenală a căii biliare principale. Este o dilatație chistică ce pune în discuție la tranzitul baritat un polip sau o tumoră intraduodenală. Coledocul și canalul Wirsung se deversează în chist, care la rîndul său se golește în duoden. Coledococelul congenital este foarte rar ; au fost raportate 11 cazuri la adult și un singur caz la copil (Lausecker și colab., 1978).

Scanned with OKEN Scanner

4.2.1.3. Etiologie şi patogenie

Frecvenţa chistului de coledoc este mică, cu toate că este vorba de cauza cea mai frecventă de colestază extrahepatică la copilul mare. Afecţiunea se manifestă esenţial în copilărie şi adolescenţă.

Din cele 19 cazuri raportate de către Alagille (1975), 8 aveau vîrsta sub 1 an, 10 între 1 şi 10 ani şi unul singur avea vîrsta peste 10 ani. Predominanţa feminină este netă, ea variază între 68% şi 75%.

Pe lîngă această predominanţă pentru sexul feminin există şi o sensibilitate preferenţială a rasei japoneze la această anomalie biliară (Kasai, 1961).

Natura congenitală este admisă de cea mai mare parte a autorilor, cazurile observate la adult fiind probabil chiste de coledoc nemanifeste în cursul copilăriei. Asocierea anomaliilor biliare (coledoc dublu, absenţa veziculei biliare, veziculă dublă) sau renale (hipoplazie renală, rinichi polichistic) pledează în favoarea ipotezei congenitale a malformaţiei ; este vorba de o „slăbire" localizată a peretelui canalului printr-un defect de proliferare a celulelor epiteliale. O obstrucţie distală cîştigată (sau constituţională) nu este suficientă prin ea însăşi să determine producerea unui chist de coledoc. După Babbit deschiderea anormală a canalului coledoc în canalul Wirsung antrenează un reflux al secreţiilor pancreatice în căile biliare principale ; enzimele pancreatice pot determina leziuni ale coledocului (inflamaţie, iar ulterior fibroză şi stenoză a extremităţilor distale şi proximale ale coledocului) care antrenează formarea unui chist. Prezenţa eventuală a amilazei în lichidul chistului pledează în favoarea acestei teorii.

4.2.1.4. Tablou clinic

Triada simptomatică ce caracterizează clasic dilataţia chistică de coledoc la copilul mare constă în : durere, icter şi „masă" abdominală palpabilă.

1. *Durerea.* Este localizată în hipocondrul drept, epigastru sau în regiunea periombilicală ; la copilul mare poate fi extrem de vie, realizînd aspectul de colică hepatică. De obicei de intensitate surdă, durerea evoluează prin crize intermitente, fără nici un raport cu mesele.

2. *Icterul.* Frecvenţa sa este foarte variabilă în a doua copilărie (81—100%). Atunci cînd este prezent, orientează de la început diagnosticul spre o afecţiune hepatobiliară. Icterul este intermitent şi se poate asocia cu prurit. Intensitatea sa este variabilă, evoluează prin puseuri succesive, cu remisiuni spontane.

3. *„Masa" abdominală palpabilă.* Este semnul major al triadei simptomatice. Prezentă în 2/3 din cazuri, este bine delimitată, regulată, netedă, renitentă, mobilă lateral şi separată net de ficat, care se palpează deasupra ei ; „independenţa" cu ficatul şi mobilitatea transversală (nu şi verticală) sînt două caractere esenţiale ale „tumorii". De obicei „masa" abdominală este nedureroasă. Cînd este voluminoasă, ea destinde abdomenul, depăşeşte linia mediană, coboară sub ombilic, putînd avea contact lombar.

Alte manifestări clinice sînt inconstante : febra moderată, vărsăturile ; hipertensiunea portală a fost raportată, în cazuri rare.

Scanned with OKEN Scanner

4.2.1.5. **Explorări paraclinice**

Explorarea biologică hepatică confirmă existența unei colestaze prin: hiperbilirubinemie conjugată moderată, retenție colesterolo-lipidică foarte importantă, fosfataze alcaline crescute. Testele inflamatorii, de asemenea, pot fi pozitive; semnele de citoliză sînt discrete (creștere ușoară a transaminazelor).

Examenele radiologice (fig. 18), *ecotomografia* (fig. 19) și *histologia hepatică* (biopsia percutană) reprezintă metode esențiale în stabilirea diagnosticului (a se vedea „Caracterele comune ale colestazelor copilului mare").

4.2.1.6. **Diagnostic**

Diagnosticul pozitiv este relativ ușor în cazurile tipice; și în aceste cazuri se vor pune în discuție: un rabdomiosarcom al căilor biliare, o tumoră de vecinătate (pancreatică), o adenopatie abdominală, care comprimă calea biliară principală. Ecotomografia sau tomodensitometria precizează diagnosticul; în absența acestor investigații, pentru a nu se întîrzia stabilirea diagnosticului de chist de coledoc se va pune fără întîrziere problema indicației chirurgicale. Prezența unei „mase" abdominale în hipocondrul drept obligă și la punerea în discuție a unui chist de mezenter, chist de pancreas, hematom al ficatului, chist intrahepatic, duplicație duodenală etc.

4.2.1.7. **Evoluție și complicații**

Evoluția spontană este „grevată" de complicații: ciroză biliară progresivă cu hipertensiune portală, litiază, perforații. În absența intervenției chirurgicale mortalitatea este extrem de mare.

4.2.1.8. **Tratament**

Tratamentul dilatației chistice congenitale a coledocului este totdeauna chirurgical. Tehnicile operatorii sînt multiple, ele variază de la caz la caz, în funcție de forma anatomică a chistului, de localizarea sa, cît și de starea generală a bolnavului. Figura 20 reprezintă schematic patru dintre tehnicile operatorii.

În prezent tratamentul de elecție constă în exereza totală a chistului, urmată de anastomoză hepatojejunală pe ansă montată în „Y" (fig. 21). Această metodă chirurgicală este preferată, avînd în vedere degenerescența, totdeauna posibilă a fragmentelor de chist, lăsate pe loc.

După alți autori, anastomoza chistojejunală pe ansă montată în „Y" à la Roux este considerată ca tratament definitiv al chistului.

Drenajul biliar extern, de tip colecistostomie, trebuie să fie rezervat situațiilor excepționale de urgență.

La copilul mare, tratamentul chirurgical al chistului coledocului are cel mai frecvent o evoluție favorabilă: icterul regresează în săptămînile care urmează intervenției, scaunele se recolorează odată cu reluarea tranzitului. Recăderile de tip colangită sînt rare.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 18 — Chist de coledoc. Copil în vîrstă de 11 ani. Colangiografie sub perfuzie. Opacitate voluminoasă piriformă a chistului de coledoc; exterior se proiectează o veziculă biliară mare. Căile biliare intrahepatice sînt dilatate.

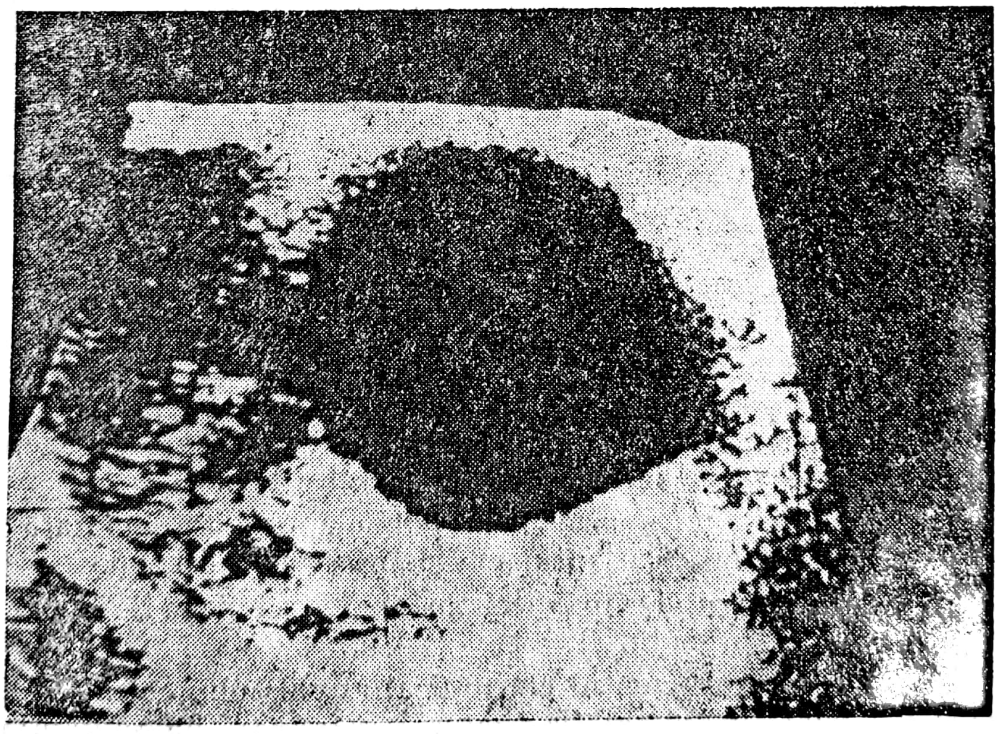


Fig. 19 — Chist de coledoc. Copil în vîrstă de 1 an. Echotomografie. Cavitatea rotundă a chistului de coledoc este perfect individualizată.

Scanned with OKEN Scanner

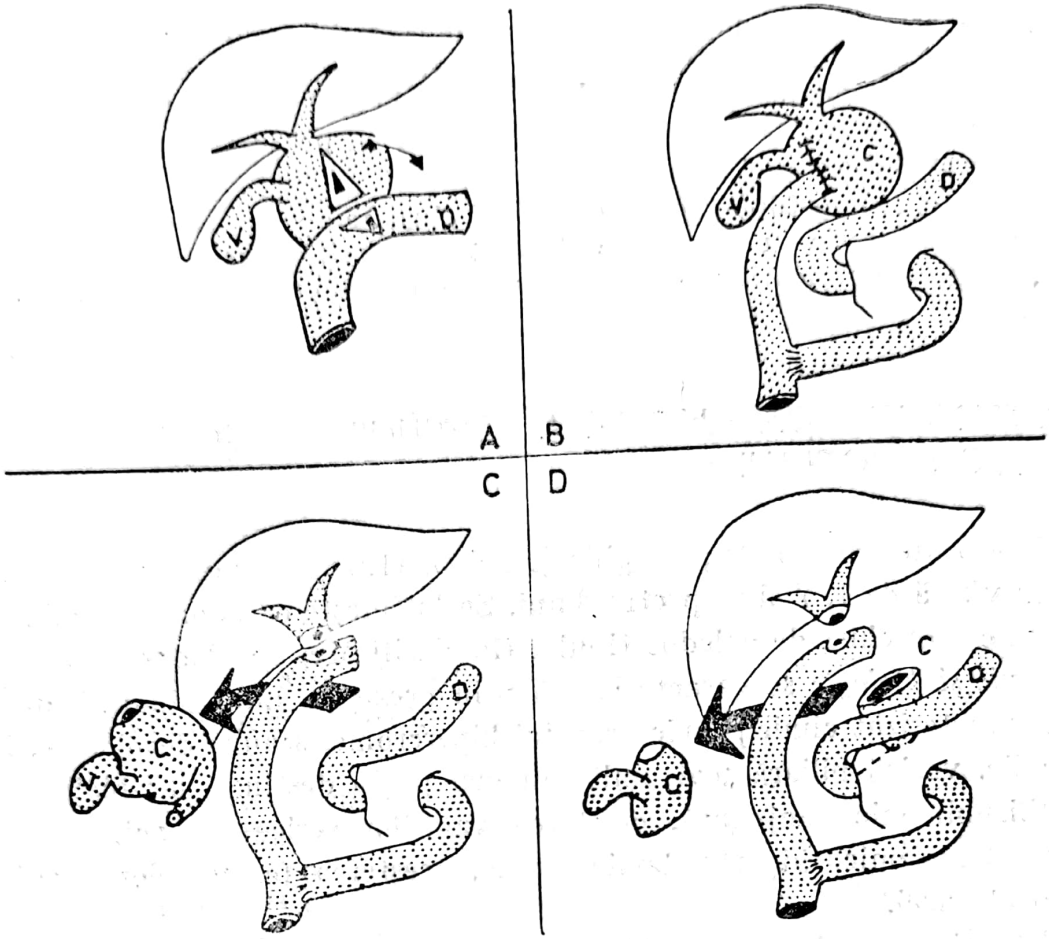


Fig. 20 — Chist de coledoc. Schema tratamentului chirurgical. A. Chisto-duodenostomie. B. Chisto-jejunostomie. C. Chistectomie urmată de hepato-jejunostomie. D. Chistectomie parțială urmată de hepato-jejunostomie.

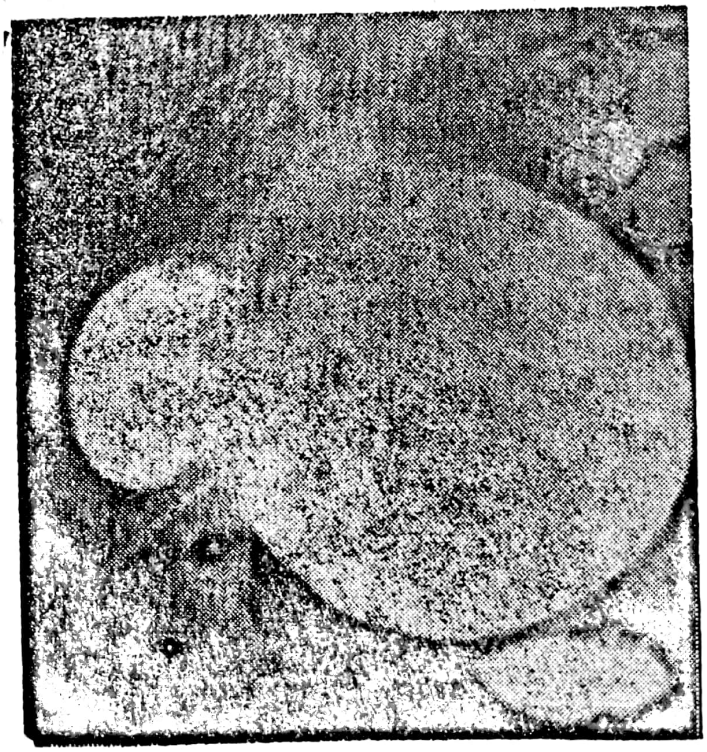


Fig. 21 — Chist de coledoc. Copil în vîrstă de 4 ani. Colangiografie per-operatorie. Injectarea directă a produsului opac în cavitatea chistică desenează contururile sale și permite opacifierea veziculei biliare și a căilor biliare intrahepatice dilatate.

Scanned with OKEN Scanner

Vindecarea clinică cu revenirea la normal a volumului și consistenței ficatului se obține în majoritatea cazurilor ; examenele biologice hepatice se normalizează de asemenea. Controlul histologic hepatic evidențiază în majoritatea cazurilor o regresiune totală a leziunilor, cu prezența unei fibroze cicatriceale neevolutive.

Prognosticul postoperator al dilatației chistice congenitale de coledoc este excelent, în opoziție cu prognosticul de mare gravitate al acestei afecțiuni la sugar, unde complicațiile septice postoperatorii sînt relativ frecvente și severe.

4.2.2. STENOZA CONGENITALĂ A PORȚIUNII INFERIOARE A COLEDOCULUI

Este o afecțiune rară ; Alagille și colab. (1975) au raportat trei cazuri, copii în vîrstă de 1, 7 și respectiv 8 ani. Se întîlnește ca anomalie izolată sau asociată cu un chist de coledoc tipul I (în clasificarea lui Alonso Lej).

Clinic și biologic se caracterizează prin prezența unui sindrom de colestază, caracterizat clinic prin icter, urini hipercrome, scaune decolorate, hepatomegalie, vezică biliară mai mult sau mai puțin destinsă, iar biologic prin hiperbilirubinemie conjugată, creșterea valorilor serice ale acizilor biliari, hipercolesterolemie, hiperlipidemie totală, creșterea fosfatazelor alcaline și 5′-nucleotidazei.

Colangiografia intraoperatorie pune în evidență absența pasajului substanței de contrast din vezicula biliară spre duoden, cu dilatația căii biliare principale *în amonte.*

Explorarea chirurgicală, prin coledocotomie, pune în evidență o stenoză circumferențială a coledocului inferior, iar în amonte de stenoză, acumulare de bilă groasă, sedimentată sub forma de mici calculi.

Tratamentul chirurgical constă în dezobstrucție.

Evoluția postoperatorie este bună, fără recăderi ; nu este necesară stabilirea chirurgicală a unei derivații bilio-digestive.

Există o mare asemănare între stenoza congenitală a coledocului inferior și stenoza posttraumatică a acestuia, care de obicei se descoperă după mai mulți ani de la traumatism, uneori în stadiul de ciroză biliară; în această situație doar prezența în antecedentele copilului a unui traumatism abdominal major poate orienta diagnosticul înainte de intervenția chirurgicală.

4.2.3. FISTULA TRAHEO-BILIARĂ CONGENITALĂ

Este o anomalie extrem de rară.

Anatomopatologic este vorba de o fistulă care „se naște" la nivelul bifurcației traheale sau unei bronhii principale ; canalul anormal coboară de-a

Scanned with OKEN Scanner

lungul esofagului în mediastinul posterior, trece deasupra diafragmului prin hiatusul esofagian şi se „varsă" apoi în canalul hepatic stîng. Au fost observate anomalii asociate : atrezie de esofag, membre inegale (ca lungime), hipoplazie de coledoc, diverticul biliar pe traiectul abdominal al fistulei, hipoplazie de căi biliare etc.

Clinic se constată hipotrofie staturo-ponderală şi retard psihomotor, asociate cu semne respiratorii şi digestive. Tusea este rebelă, uneori chintoasă ; expectoraţia este galben-verzuie şi conţine bilă. Copilul prezintă tablou de bronhopneumonie recidivantă ; radiografia pulmonară evidenţiază tulburări de ventilaţie, imagini de „încărcare" pulmonară. Frecvent apar vărsături, uneori bilioase, scaune diareice, hepatomegalie, cu alterarea moderată a probelor funcţionale hepatice. Examenele paraclinice precizează diagnosticul ; bronhoscopia este examenul de elecţie (permite şi opacifierea traiectului fistulos) ; colangiografia nu permite injectarea fistulei.

Tratamentul constă în toracotomie dreaptă, cu rezecţia segmentului toracic al fistulei ; segmentul abdominal „rămîne pe loc", neantrenînd complicaţii.

4.2.4. DUPLICAŢIA TRACTULUI BILIAR ŞI A VEZICULEI BILIARE

Este o entitate excepţională, a cărei etiologie este probabil aceeaşi cu a duplicaţiei intestinale.

Clinic se traduce prin dureri abdominale şi obstrucţie intestinală recidivantă, la care se pot asocia icter şi prezenţa unei „mase" abdominale dure, de talie variabilă, palpabilă în hipocondrul drept. Clinic se pun în discuţie : chistul de coledoc şi colangita.

Biologic este prezent sindromul de colestază, fără alte modificări hepatobiliare.

Diagnosticul se stabileşte numai intraoperator.

4.2.5. TUMORILE CĂILOR BILIARE

Tumorile căilor biliare extrahepatice sînt extrem de rare la copil. Atunci cînd există, este vorba de sarcomul botrioid, care este o tumoră malignă.

Aspectul clinic este acela al unei colestaze complete, cu instalare progresivă, cu palparea unei „mase" abdominale, a cărei identificare este foarte dificilă. Colangiografia intraoperatorie evidenţiază obstrucţia căii biliare, adesea localizată la nivelul regiunii ampulare.

Tratamentul, care constă în excizie tumorală, comportă un prognostic de o gravitate considerabilă [în seria lui Akers (1971) din cei 25 copii operaţi, 24 au decedat în primele 16 luni după operaţie].

4.2.6. DILATAŢIA ACUTĂ NECALCULOASĂ A VEZICULEI BILIARE

Etiologie. Cauza acestei afecţiuni nu este clar elucidată. Uneori există o anomalie a canalului cistic ; în mai mult de jumătate din cazuri nu există nici o anomalie anatomică care să predispună la această afecţiune.

Scanned with OKEN Scanner

Existența unei adenopatii mezenterice asociate, a condus la ipoteza unei boli inflamatorii locale, ale cărei cauze — una dintre cele mai frecvente — ar putea fi o hepatită virală.

Cazurile prezentate în literatură reprezentau copii între 1 și 12 ani, cu o medie de frecvență la 5 ani.

Tablou clinic. Debutul este acut, cu dureri abdominale și vărsături, punînd în discuție o afecțiune abdominală chirurgicală. Coexistența febrei și icterului este relativ frecventă. La examenul abdomenului se palpează o „masă" în hipocondrul drept. De obicei diagnosticul este stabilit în cursul intervenției chirurgicale, care evidențiază o veziculă biliară mărită de volum, destinsă, edematiată. Bila intraveziculară poate fi albă, galbenă, gri sau neagră ; cultura bilei prelevate este totdeauna sterilă.

Tratament. Drenajul veziculei biliare prin colecistostomie sau colecistectomie reprezintă principalele măsuri terapeutice ce au fost propuse.

Evoluție și prognostic. Oricare ar fi tehnica chirurgicală aplicată, prognosticul imediat și ulterior este de obicei excelent, fără recăderi.

Dilatația acută necalculoasă a veziculei biliare se aseamănă în mare măsură cu „hiperplazia primitivă a mucoasei veziculare", entitate descrisă la 6 copii de către Elfving (1967). Această entitate se înscrie în cadrul colecistitelor acute nelitiazice ale copilului ; în acest caz diagnosticul este chirurgical, iar tratamentul constă în colecistectomie.

4.2.7. COMPRESIUNEA EXTRINSECĂ A CĂII BILIARE PRINCIPALE

Uneori cauza unei colestaze la copilul mare este legată de o compresiune extrinsecă reprezentată, fie de un proces tumoral malign (limfom nonhodgkinian — forma abdominală cu celule B, boală Hodgkin), fie, în mod excepțional, de alte cauze : pancreatită cronică, chist hematic posttraumatic al pancreasului, colangită sclerozantă asociată cu fibroză retroperitoneală.

Diagnosticul este confirmat în toate aceste cazuri prin colangiografie intraoperatorie, care evidențiază amputația coledocului retropancreatic și cauza compresiunii.

4.3. COLESTAZE DE ORIGINE INTRAHEPATICĂ

Diagnosticul precis al colestazelor intrahepatice poate fi întrevăzut și confirmat în cursul celei de a doua copilării, oricare ar fi circumstanțele de apariție : debut neonatal, în cursul primului an sau în cursul celei de a doua copilării ; evoluție unică trenantă sau prin pusee colestatice separate de perioade de remisiune clinică și chiar biologică.

În practică, diagnosticul colestazelor intrahepatice se face după eliminarea formală a cauzelor anatomice situate pe arborele biliar extrahepatic. Dificultățile de diagnostic sînt la fel de mari la copilul mare ca și în perioada neonatală, dar de natură diferită ; spre deosebire de colestazele neonatale care sînt determinate în principal de o malformație a căilor biliare extrahepatice, colestazele intrahepatice la copilul mare sînt foarte eterogene din punct de vedere etiologic. Nu se poate incrimina o cauză intrahepatică în sindromul

Scanned with OKEN Scanner

colestatic al copilului, fără să se fi explorat în prealabil întregul tract biliar extrahepatic în cursul unei intervenţii chirurgicale orientate pentru elucidarea diagnosticului. Este, de asemenea, imposibil de a se face o discuţie privind cauzele intrahepatice de colestază, fără a se ţine seama de faptul că bolile intrahepatice colestatice se împart în două grupe : afecţiuni ce sînt legate de o alterare anatomică a căilor biliare intrahepatice ; afecţiuni ce sînt, din contra, compatibile cu prezenţa de căi biliare intrahepatice anatomic normale.

Primele dintre ele au drept cauză majoră o tulburare în excreţia intracanaliculară a bilei, normal secretată de către hepatocit, următoarele fiind din contra legate de o tulburare de secreţie intrahepatocitară a bilei.

Această distincţie fundamentală privind alterarea sau integritatea anatomică a căilor biliare intrahepatice este posibilă doar pe biopsiile chirurgicale largi, extinse pe cei doi lobi hepatici, efectuată în cadrul unei laparotomii exploratorii. Anatomopatologul îşi va centra toată atenţia pe numărul spaţiilor porte, talia lor, la fel ca şi pe numărul şi structura căilor biliare interlobulare. Se va calcula valoarea raportului dintre : numărul spaţiilor porte ce au cel puţin o cale biliară interlobulară şi numărul total de spaţii porte ; în hipoplaziile căilor biliare intrahepatice acest raport este semnificativ diminuat. Cînd există fibroză portală şi proliferare neocanaliculară importante, determinarea acestui raport devine dificilă. În comparaţie cu datele obţinute la examenul histologic al canaliculelor biliare din spaţiile porte, celelalte constatări histologice par să nu aibă nici cea mai mică importanţă ; spre exemplu, alterările hepatocitare (clarificarea sau balonizarea) nu pot aduce argumente de diagnostic, căci ele sînt întîlnite în toate situaţiile de colestază prelungită la copil, cel puţin pînă în al doilea sau al treilea an de viaţă.

4.3.1. COLESTAZE CU ALTERAREA ANATOMICĂ A CĂILOR BILIARE INTRAHEPATICE

O tulburare de dezvoltare sau o alterare anatomică a canaliculelor biliare intrahepatice, a fost identificată pentru prima dată în anul 1949 de către Mac Mahon şi Thannhauser. Copiii ce prezintă acest sindrom histopatologic au prin definiţie calea biliară extrahepatică prezentă şi permeabilă şi o diminuare a numărului de canalicule biliare interlobulare ; această situaţie histopatologică a fost raportată în literatură sub diferite denumiri : „atrezie biliară intrahepatică", „hipoplazia canalelor biliare intrahepatice", „paucitatea" canalelor biliare intrahepatice, majoritatea autorilor adoptînd termenul de „hipoplazie ductulară".

În acest cadru se descriu două situaţii complet diferite :

1. hipoplazia ductulară sindromatică şi
2. hipoplazia ductulară izolată.

Scanned with OKEN Scanner

4.3.1.1. Hipoplazia ductulară sindromatică

Caractere generale. Hipoplazia ductulară sindromatică se caracterizează prin : afectare cronică hepatică ; existența unui facies particular ; anomalii cardiovasculare și anomalii vertebrale.

a) *Boala cronică hepatică.* Debutul colestazei este frecvent întîlnit în primele 3 luni de viață, dar devine aparent mai tardiv, în al doilea semestru sau în cursul primilor doi ani de viață ; uneori debutul se poate situa mai tardiv, situație care creează dificultăți în stabilirea diagnosticului. De mare importanță în diagnostic este noțiunea anamnestică de colestază cu debut în primele 3 luni de viață.

Un element important este precocitatea cu care apare pruritul la acești copii (în jurul celei de a 4-a — a 6-a lună de viață), ceea ce este complet neobișnuit pentru alte colestaze ale copilului.

Icterul este totdeauna moderat ; uneori, în cursul perioadelor de remisiune clinică, icterul este absent ; pruritul persistă și în absența icterului. Scaunele sînt mai mult sau mai puțin decolorate, uneori de culoare aproape normală în cursul unor perioade lungi, ceea ce explică întîrzierea diagnosticului. Hepatomegalia este prezentă în mod constant ; este vorba de o hepatomegalie caracteristică pentru colestaza cronică : este fermă, interesînd mai mult lobul stîng decît lobul drept, de consistență normală sau ușor crescută, cu suprafața netedă, nedureroasă, cu marginea anterioară moale. Splenomegalia este frecventă, chiar în absența hipertensiunii portale asociate. Xantoamele (fig. 22) pot fi prezente, avînd multiple localizări : fața posterioară a articulației degetelor, fața palmară a mîinilor, fața posterioară a gîtului, sub rădăcina firelor de păr, în pliurile radiare ale anusului, fața posterioară a fosei poplitee, regiunea inghinală.

Xantoamele vor fi căutate cu mare atenție, căci descoperirea lor orientează de la început asupra severității și vechimii unei colestaze și deci asupra unei afectări a căilor biliare intrahepatice.

Biologic se constată :

— Hiperbilirubinemie : este predominant conjugată, totdeauna moderată (4—8 mg/dl), uneori chiar absentă.

— Colesterolul total și lipidele totale au, dimpotrivă, nivele totdeauna foarte crescute. Această disociere între retenția de bilirubină și retenția colesterolo-lipidică este unul din semnele biologice majore ale acestei afecțiuni, valorile extreme ale colesterolului total variind între 10 g/l și 20 g/l.

— Fosfatazele alcaline serice ating nivele crescute, de obicei de 3—5 ori mai mari decît valoarea lor normală.

— Funcția de sinteză hepatocelulară este conservată : concentrația albuminelor plasmatice este normală, iar diferitele elemente ale complexului protrombinic sînt de asemenea normale, după administrare de vitamină K.

— Transaminazele sînt moderat crescute, ca în toate colestazele.

— Antigenul HB_s este de obicei absent.

Histologic. În afara reducerii semnificative a numărului de canalicule biliare din spațiile porte, există o diminuare netă și a numărului de spații porte ; este, între altele, remarcabil faptul că oricare ar fi vechimea colestazei cronice,

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 22 — Copil de 4 ani cu hipoplazie ductulară sindromatică. Se evidenţiază numeroase xantoame la nivelul tegumentelor mîinii, în particular pe feţele de extensie. De notat şi pigmentaţia cutanată, ca şi culoarea albicioasă a paturilor subunghiale.

fibroza portală este în aproape toate cazurile discretă sau chiar absentă (fig. 23). Evoluţia cirogenă în cadrul hipoplaziei ductulare sindromatice este rar întîlnită.

b) *Faciesul.* Faciesul particular este constant din primele luni de viaţă ; el devine caracteristic spre sfîrşitul primului an de viaţă sau chiar mai tîrziu. Se remarcă fruntea bombată, ochii înfundaţi în orbite, hipertelorism moderat ; uneori există o înfundare a rădăcinii nasului, creasta nazală fiind de obicei dreaptă ; mentonul este mic, ascuţit, ridicat şi proiectat înainte.

c) *Anomalii cardiovasculare.* Cea mai frecventă anomalie cardiovasculară întîlnită în cadrul hipoplaziei ductulare sindromatice este *hipoplazia* sau *stenoza arterei pulmonare* ; se traduce clinic printr-un suflu mezosistolic de intensitate moderată, perceput în spaţiul al III-lea intercostal stîng, la marginea sternului. Imaginea radiologică a cordului şi cîmpurile pulmonare sînt normale ; aspectul electrocardiografic poate fi normal sau cel mult evidenţiază o hipertrofie ventriculară dreaptă moderată şi neevolutivă. Severitatea ob-

Scanned with OKEN Scanner

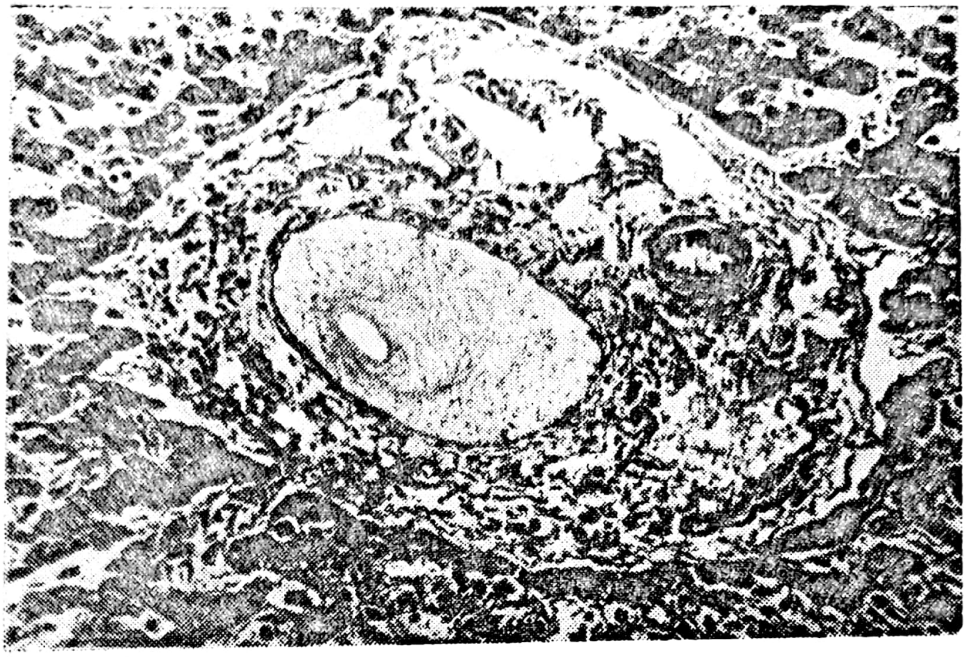


Fig. 23 — Hipoplazie ductulară sindromatică. Ficat. Tricrom Masson × 215. Absența căii biliare interlobulare într-un spațiu port de talie medie, fără fibroză.

strucției fluxului pulmonar nu pare să crească cu vîrsta și această anomalie este în ansamblu bine tolerată, fără a necesita o corecție chirurgicală. În afară de stenoza arterei pulmonare, în literatură s-au raportat și alte anomalii cardiovasculare : coarctație de aortă, tetradă Fallot.

d) *Anomalii vertebrale.* Aceste anomalii sînt prezente din primele luni de viață, dar sînt mai ușor de recunoscut atunci cînd copilul crește. Anomalia interesează arcul vertebral : arcul anterior al uneia sau mai multor vertebre nu este sudat, dînd imagine de *spina bifida* (fig. 24) neasociată cu scolioză. Aspectul acestor anomalii este foarte caracteristic, complet diferit de alte anomalii vertebrale asociate cu anomaliile congenitale de cord.

e) *Alte anomalii* :

• *Retardul în creștere.* Întîrzierea în creștere nu are nici o relație cu importanța colestazei cronice. Nivelul hormonului de creștere, după stimularea cu arginină, este crescut. Retardul în creștere se atenuează cu vîrsta.

• *Hipogonadismul* poate fi constatat la unii din copiii cu hipoplazie ductulară sindromatică, dar majoritatea dintre ei prezintă o evoluție normală și armonioasă a pubertății.

• *Retardul mintal* poate, de asemenea, să fie asociat hipoplaziei ductulare sindromatice ; este moderat sau uneori sever.

Evoluție și prognostic. Cea mai mare parte din bolnavi evoluează prin puseuri de colestază clinică sau biologică, separate prin intervale infraclinice, în cursul cărora persistă semne biologice de colestază.

Scanned with OKEN Scanner

Colestiramina administrată în doze forte (12 16 g/24 ore) nu are numai efectul de a diminua sau a anula pruritul, dar şi de a favoriza remisiunea colestazei. Puseurile de colestază sînt frecvent declanşate de infecţiile intercurente. Hipoplazia ductulară sindromatică comportă un prognostic hepatic mult mai bun decît celelalte colestaze de tip intrahepatic : un anumit număr dintre bolnavi au o creştere staturală satisfăcătoare, atingînd vîrsta medie de 15 sau 20 de ani şi avînd un minimum de manifestări colestatice. Dezvoltarea progresivă a unei fibroze periportale este frecvent moderată, ceea ce este destul de neobişnuit în cadrul unei colestaze cronice a copilului.

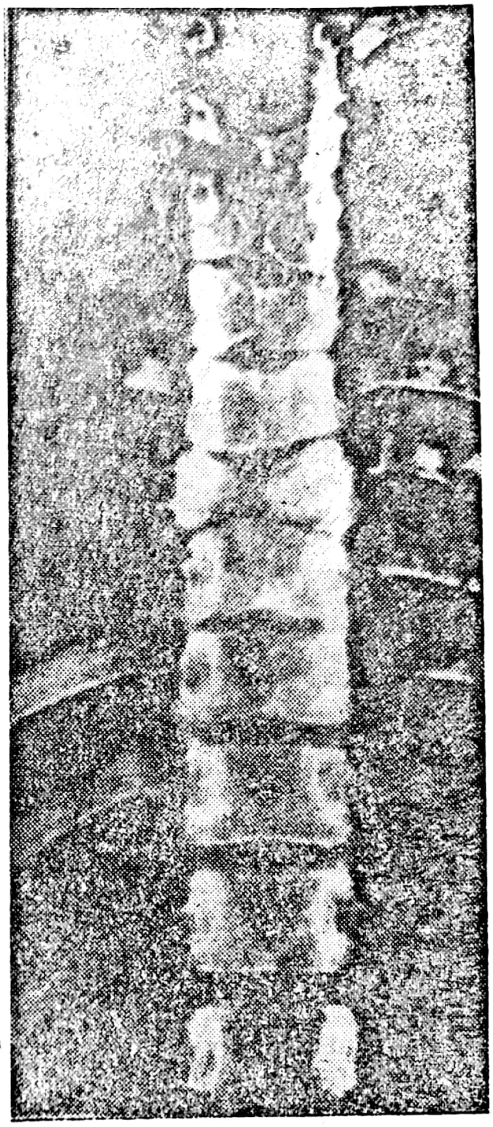


Fig. 24 — Hipoplazie ductulară sindromatică. Anomalii de sudură a segmentelor laterale ale corpilor vertebrali de la D_3 la D_9 : se realizează imaginea caracteristică de vertebre în „aripi de fluture".

4.3.1.2. Hipoplazia ductulară izolată (nesindromatică)

Etiopatogenie. Etiologia şi patogenia hipoplaziei ductulare izolate (nesindromatice) nu sînt încă elucidate.

Dintre toate ipotezele admise, majoritatea autorilor consideră că hipoplazia ductulară izolată se produce în cursul perioadei prenatale sau mai tîrziu, în cursul primei luni de viaţă, cu ocazia unei agresiuni acute. În sprijinul acestei ipoteze sînt fragmentele hepatice obţinute prin biopsie şi examinate la debutul bolii, care pun în evidenţă o infiltraţie inflamatorie importantă a spaţiilor porte şi alterări hepatice majore.

Dintre multiplele cauze incriminate în literatură sînt citate : *infecţia virală congenitală,* reprezentată în principal de virusul rubeolic, virusul citomegalic, virusul hepatitic B ; deficitul de *alfa$_1$-antitripsină* şi *tulburările în metabolismul acizilor biliari* (creşterea concentraţiei acidului trihidroxicoprostanic) au fost de asemenea incriminate. Deşi studii cromozomiale nu au fost făcute în mod sistematic, literatura citează un caz de hipoplazie ductulară sindromatică care prezenta *trisomie* 21 (Alagille).

Tablou clinic şi biologic. Datele din literatură confirmă existenţa a două grupuri de pacienţi : un grup în care debutul colestazei este situat în primele săptămîni de viaţă şi un al doilea grup, în care debutul colestazei se situează după vîrsta de 1 an şi jumătate sau chiar după 2 ani.

Datele clinice şi biologice ale colestazei sînt identice cu cele semnalate în hipoplazia ductulară sindromatică.

Scanned with OKEN Scanner

Explorarea chirurgicală confirmă prezența și permeabilitatea arborelui biliar extrahepatic ; biopsia hepatică efectuată în cursul explorării chirurgicale permite stabilirea diagnosticului de certitudine.

Date histologice. Aspectele histologice sînt diferite, în funcție de cele două grupuri : în primul grup — colestază cu debut precoce — există o reducere sau o absență a canaliculelor din spațiile porte și o fibroză portală moderată sau absentă, cu infiltrat inflamator în spațiile porte și transformare gigantocelulară a hepatocitelor. În cel de-al doilea grup — colestază cu debut tardiv — fibroza periportală este foarte importantă, cu infiltrat inflamator abundent, ce face dificilă identificarea canaliculelor biliare ; în acest caz sînt necesare biopsii hepatice seriate pentru a se afirma diagnosticul de hipoplazie canaliculară (ductală).

Tratament. Drenajul biliar prin colecistostomie permite o reducere postoperatorie a colestazei în majoritatea cazurilor ; reșutele sînt posibile după suprimarea drenajului. Hipoplazia ductulară cu suferință hepatică în stadiu avansat reprezintă indicație de transplant hepatic.

Evoluție și prognostic. Evoluția bolii este în ambele grupuri severă. Posibilitățile evolutive ale hipoplaziei ductulare nesindromatice sînt următoarele : dezvoltarea progresivă a unei ciroze biliare ; exitus prin insuficientă hepatică ; instalarea unei colestaze cronice infraclinice.

4.3.1.3. **Dilatația congenitală a căilor biliare intrahepatice** (maladia Caroli)

Este o afecțiune rar întîlnită la copil, „descoperită" de obicei la vîrsta adultă. Există forme pure de dilatație congenitală a căilor biliare intrahepatice și forme asociate cu alte afecțiuni (fibroză hepatică congenitală, dilatația căilor biliare extrahepatice, chistul de coledoc, maladia Cacchi-Ricci etc.).

În *forma pură* se constată dilatații difuze la nivelul canalelor biliare intrahepatice mari (canal hepatic drept și stîng, canale segmentare și cîteva ramuri aferente), care conțin bilă și adesea calculi biliari.

Forma asociată cu fibroză hepatică congenitală (fibroadenomatoza biliară) se caracterizează prin afectarea, în plus, a canaliculelor biliare și fibroză portală. Pot fi asociate și alte anomalii : dilatația căilor biliare extrahepatice, ectazia canaliculară precaliceală (maladia Cacchi-Ricci), chistul de coledoc etc.

Tablou clinic. Anomalia căilor biliare determină accese de angiocolită, exprimate clinic prin dureri în hipocondrul drept, febră, rareori subicter ; ficatul este mărit de volum și dureros la palpare. Intercritic, în forma pură, nu se poate evidenția nici o anomalie clinico-biologică ; în forma asociată cu fibroză hepatică congenitală există hepatomegalie fermă și semne de hipertensiune portală.

Diagnostic pozitiv. Trebuie să se pună în discuție dilatația congenitală a căilor biliare intrahepatice în toate cazurile de angiocolită la bolnavii tineri. Pentru diagnostic pot fi necesare colangiografia intravenoasă, ecotomografia și/sau tomodensitometria.

Tratament. Se administrează antibiotice cu acțiune pe germenii intestinali. Tratamentul chirurgical constă în exereză localizată în leziunile limitate la un lob sau segment hepatic și este urmat de vindecare și în drenaj biliar asociat cu exereza parenchimului hepatic cel mai afectat în leziunile difuze.

Scanned with OKEN Scanner

4.3.2. COLESTAZE FĂRĂ ALTERAREA ANATOMICĂ A CĂILOR BILIARE INTRAHEPATICE

În acest cadru se grupează colestaze ce evoluează cu aspect cronic, caracterizate prin puseuri separate de remisiuni sau, din contră, cu evoluţie progresivă, fără interval liber.

Diferenţierea de colestazele din grupul precedent constă în integritatea completă a căilor biliare intrahepatice (canalicule biliare normale).

O afecţiune din acest grup va fi luată în discuţie numai după eliminarea unei anomalii anatomice a căilor biliare extrahepatice şi, de asemenea, după excluderea unei afectări a căilor biliare intrahepatice ; aceasta devine posibil doar prin studiul atent al biopsiilor chirurgicale largi, efectuate pe cei doi lobi hepatici.

Majoritatea afecţiunilor din acest grup au caracter familial şi se transmit după modul autosomal-recesiv.

Diagnosticul este facilitat de evidenţierea în antecedentele heredocolaterale a caracterului familial al afecţiunii. Uneori, copiii cu aceste afecţiuni au o fratrie prea redusă pentru a aduce argumentul familial în discuţie. De aceea, situaţiile în care sînt prezente toate celelalte argumente ce pledează în favoarea unei colestaze fără anomalii ale căilor biliare intrahepatice, absenţa argumentului familial nu va respinge ipoteza de diagnostic.

4.3.2.1. **Colestaza familială intrahepatică severă** (maladia Byler)

Caractere generale. Maladia Byler este o formă particulară de colestază intrahepatică, ce a fost descrisă iniţial în anul 1965 de către Clayton. Ea este caracterizată printr-o tulburare a secreţiei de bilirubină, a acizilor biliari şi a bromsulfonftaleinei. Din punct de vedere evolutiv prezintă aspectul unei ciroze biliare familiale, cu evoluţie progresivă spre moarte.

De la prima sa descriere şi pînă în prezent, în literatura de specialitate această afecţiune este întîlnită sub diferite denumiri echivalente : boala Byler, colestaza intrahepatică familială fatală, colestaza intrahepatică familială progresivă, ciroza colestatică familială progresivă cu tulburare a metabolismului acizilor biliari, colestaza familială intrahepatică cu retard mental şi statural.

Caracterul familial al bolii este uşor de afirmat atunci cînd mai mulţi copii din aceeaşi fratrie sînt afectaţi sau cînd există o consanguinitate la părinţi (sugerînd o transmitere autosomal-recesivă).

Cu toate acestea, existenţa formelor izolate, de aparenţă sporadică, nu exclude diagnosticul de boală Byler, atunci cînd toate celelalte caracteristici sînt prezente.

Etiopatogenie. Pînă ce o definiţie biochimică a bolii să fie stabilită, rămîne dificilă identificarea cazurilor izolate în absenţa anamnezei familiale. Unii autori au semnalat prezenţa anormală în serul bolnavilor de acid lithocolic, a cărui acţiune fibrogenă este cunoscută. Aceste lucrări nu au fost confirmate şi nici o anomalie a sărurilor biliare nu a fost pînă în prezent găsită în serul acestor bolnavi. Ipoteza unei anomalii privind metabolismul sărurilor biliare este totuşi în prezent cea mai plauzibilă şi sînt necesare cercetări pentru a defini biochimic sau enzimatic această afecţiune.

Scanned with OKEN Scanner

Tablou clinic. Debutul clinic al colestazei este variabil : în primele trei luni de viaţă în aproximativ jumătate din cazuri şi înaintea primului an de viaţă în cealaltă jumătate din cazuri.

Colestaza este de obicei incompletă. Icterul este de intensitate variabilă, adesea moderat, însoţit de urini hipercrome şi scaune parţial acolice. Pruritul este întotdeauna precoce şi foarte sever ; el domină tabloul clinic prin intensitatea sa şi răsunetul său asupra stării generale, tulburînd somnul. Pruritul este inconstant influenţat de colestiramină, contrar pruritului din colestazele legate de afectarea anatomică a căilor biliare. Fenobarbitalul are adesea o bună acţiune sedativă asupra pruritului.

Hepatomegalia este constantă şi destul de rapid atinge o consistenţă fermă sau dură.

Existenţa unei splenomegalii traduce răsunetul portal al bolii intrahepatice cu evoluţie spre fibroză. În mai multe observaţii din literatură se notează prezenţa unui rahitism grav, puţin sensibil la vitamina D ; unele cazuri răspund la administrarea de 25 OH—D_3.

În cursul evoluţiei pot apărea manifestări hemoragice severe legate de o carenţă în vitamina K.

În maladia Byler nu se asociază de obicei deficit statural sau malformaţii viscerale.

Tablou biologic. Bilirubina de tip conjugat, este moderat crescută. Testul de excreţie al BSP este patologic în majoritatea cazurilor. Colesterolul total şi lipidele totale sînt normale sau în vecinătatea normalului, chiar dacă colestaza evoluează de mai multe luni. Disociaţia între retenţia colesterolo-lipidică şi concentraţia bilirubinei este evocatoare pentru această afecţiune. În unele cazuri se notează tardiv o hipercolesterolemie ; s-au publicat şi rare cazuri cu retenţie lipidică şi xantoame cutanate. Fosfatazele alcaline serice sînt crescute constant. Concentraţia acizilor biliari este totdeauna foarte crescută.

În toate cazurile, prelungirea colestazei impune laparotomie exploratorie pentru controlul permeabilităţii căilor biliare extrahepatice. Explorarea chirurgicală evidenţiază în toate cazurile ficatul mărit de volum, verde, regulat, uneori cu suprafaţă nodulară.

Date histologice. Leziunile histologice întîlnite în această afecţiune nu sînt specifice (fig. 25). Ficatul este sediul foarte precoce, al unei fibroze portale extensive, cu infiltrat inflamator mononuclear moderat. Uneori fibroza portală este însoţită de fibroză intralobulară marcată, aproape disecantă, atingînd zona centrolobulară. La nivelul fibrozei portale se remarcă proliferare a neocanaliculelor biliare, ceea ce face dificilă afirmaţia integrităţii canaliculelor. Dezvoltarea progresivă a fibrozei portale şi intralobulare este constatată la examenele histologice succesive, traducînd caracterul evolutiv al acestei afecţiuni.

Evoluţie. Evoluţia bolii se face prin puseuri de colestază, separate de remisiuni mai mult sau mai puţin complete. Declanşarea fiecărui puseu colestatic succedă de obicei unei infecţii intercurente, cel mai frecvent rinofaringiană ; aceasta explică recomandarea de către unii autori a adenoidectomiei şi a amigdalectomiei pentru a se evita numărul mare de puseuri colestatice.

Puseurile colestatice sînt anunţate prin reapariţia pruritului care este adesea primul şi mult timp singurul semn de colestază ; multe săptămîni mai tîrziu apar celelalte semne clinice. Durata puseurilor poate fi de la cîteva săptămîni pînă la 20 de luni.

Scanned with OKEN Scanner

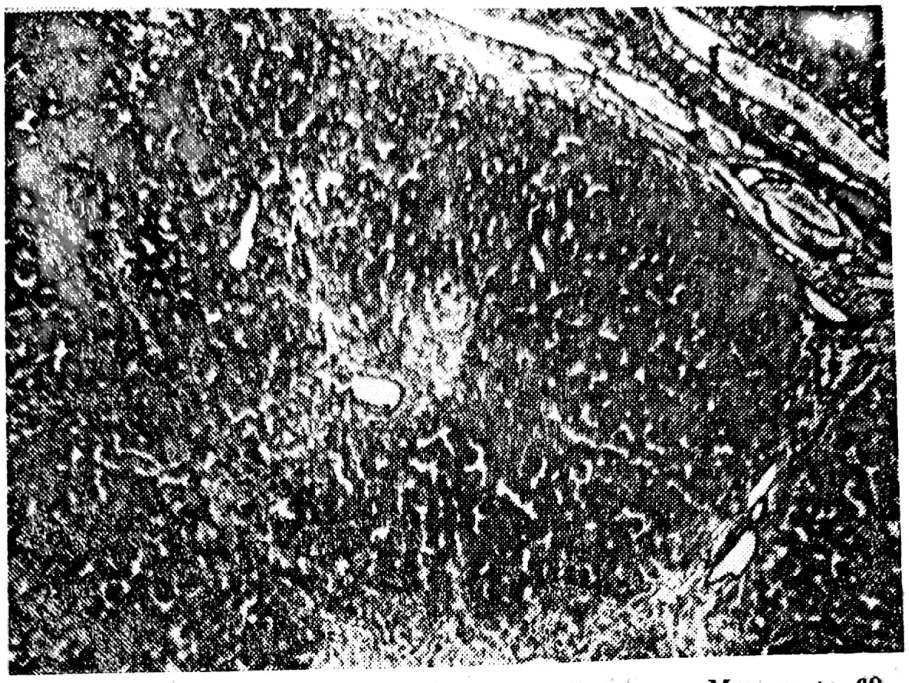


Fig. 25 — Maladie Byler. Ficat. Tricrom Masson × 60. Fibroză portală inelară asociată unei fibroze laxe centrolobulare; cîteva travee fibroase unesc vena centrolobulară de spațiile porte.

În realitate, remisiunile nu sînt niciodată complete, hepatomegalia persistînd totdeauna. Cu timpul ficatul devine dur, cu suprafața neregulată, nodulară, traducînd instalarea cirozei biliare.

Decesul survine la vîrste variabile, cuprinse între 2 și 15 ani, în cadrul unei hemoragii digestive legate de o hipertensiune portală decompensată sau în cadrul unei insuficiențe hepatice progresive.

În cursul evoluției maladiei Byler pot apărea litiază biliară, pancreatită cronică. Litiaza veziculară sau pancreatică rămîn, de obicei, asimptomatice.

Tratament. Posibilitățile terapeutice în maladia Byler sînt foarte limitate. Colestiramina este mai mult sau mai puțin eficace în ceea ce privește pruritul, dar nu împiedică evoluția cirogenă progresivă a bolii.

În ceea ce privește fenobarbitalul, acesta ameliorează pruritul, diminuă intensitatea hiperbilirubinemiei, dar asemeni colestiraminei nu influențează durata puseurilor de colestază sau evoluția de lungă durată.

Pacienții cu maladie Byler pot beneficia și de tratament chirurgical, ce constă în: drenaj biliar extern prin colecistostomie, urmat sau nu de derivație bilio-digestivă internă prin colecisto-jejunostomie; transplant hepatic.

4.3.2.2. **Colestaza familială recurentă benignă** (sindromul Summerskill-Walshe)

Caractere generale. Această afecțiune a devenit entitate de sine stătătoare odată cu descrierea sa în anul 1959 de către Summerskill și Walshe.

Cu toate că acest sindrom poate debuta precoce, aproape totdeauna în copilărie sau adolescență, puține publicații pediatrice o amintesc; Alagille

și colab. raportează doar 3 cazuri. În comparație cu maladia Byler sindromul Summerskill-Walshe este mult mai rar la copil.

Așa cum reiese din literatura de specialitate, debutul bolii este situat în toate cazurile înaintea vîrstei de 30 de ani, vîrsta cea mai precoce de debut fiind de 11 luni.

Etiopatogenie. Nici o condiție declanșantă (contact infecțios, ingestie de toxice sau medicamente) nu este regăsită în anamneza acestor bolnavi. Patogenia este necunoscută. Singurul fapt demonstrat este caracterul familial, prezent în mai mult de 50% din cazuri în aceeași fratrie. Caracterul ereditar și transmisiunea autosomal recesivă ale bolii sînt sugerate cu foarte mare probabilitate.

Între diferitele ipoteze etiopatogenice, și în afara factorului genetic invocat de toți autorii, se poate incrimina și intervenția factorilor endocrini ca o cauză declanșantă a sindromului Summerskill-Walshe.

Tablou clinic. Pe plan clinic afecțiunea se caracterizează prin puseuri de colestază , a căror durată medie este cuprinsă între 2 și 4 luni, cu extreme de la 1 la 24 de luni. Puseurile de colestază sînt separate de intervalele libere, asimptomatice, a căror durată medie este de 1 sau 2 ani, uneori pînă la 8 ani. Numărul total al puseurilor colestatice, după datele din literatură, variază între 2 și 27, cel mai frecvent între 3 și 8.

Puseurile colestatice se caracterizează prin : icter de intensitate variabilă, uneori franc, urini hipercrome, scaune decolorate. Pruritul, prezent în mod constant, este intens și precedă adesea cu mai multe săptămîni apariția icterului ; acesta poate fi singurul simptom prezent în cursul unor puseuri ; insomnia provocată de prurit explică scăderea ponderală care însoțește frecvent puseurile de colestază. În majoritatea cazurilor se constată o hepatomegalie moderată și de consistență normală.

Date biologice. Manifestările biologice nu apar decît în cursul puseurilor, retrocedînd complet la sfîrșitul acestora ; ele constau în mod special în prezența de semne de colestază, reprezentate de : hiperbilirubinemie, predominant conjugată, uneori peste 10 mg/dl ; creșterea concentrației totale a acizilor biliari ; hipercolesterolemie, de regulă nedepășind 3—4 g/l, asociată cu hiperlipidemie moderată ; fosfatazele alcaline, totdeauna crescute.

Alături de aceste semne de colestază, se notează uneori semne moderate de insuficiență hepatocelulară ce constau în : diminuarea concentrației factorilor complexului protrombinic, în ciuda administrării parenterale de vitamina K. Sindromul de citoliză este, de asemenea, prezent și se traduce prin creșterea moderată a transaminazelor. Prezent în mod constant este și sindromul biologic inflamator, caracterizat prin creșterea alfa$_2$ și gamaglobulinelor. Testul excreției bromsulfonftaleinei este constant perturbat, pe toată perioada unui puseu de colestază.

Explorarea chirurgicală. Explorarea chirurgicală prin laparotomie, completată cu colangiografie intraoperatorie evidențiază permeabilitatea totală a căilor biliare extrahepatice.

Date histologice. Studiul anatomopatologic efectuat în cursul puseurilor evidențiază un ficat cu aspect macroscopic de colestază : neted, de colorație verzuie. Studiul histologic în microscopie optică evidențiază în cursul puseurilor, o distensie a canaliculelor biliare intralobulare, cu prezența de trombi

Scanned with OKEN Scanner

biliari, predominant în zona centrolobulară. Celulele Kupffer pot fi hipertrofiate, cu granulații pigmentare în citoplasmă. Infiltratul limfohistiocitar din spațiile porte este moderat sau absent. Nu există niciodată fibroză portală sau intralobulară. Hepatocitele sînt de regulă de aspect normal.

La microscopul electronic, aspectul cel mai caracteristic îl prezintă canaliculele biliare intralobulare : sînt neregulate, edematoase, cu microvili distorsionați și reduși numeric ; se mai constată dispariția aproape completă a activității nucleozid-fosfatazei cît și reducerea numerică a lizozomilor bogați în fosfatază acidă.

Între puseuri, ficatul apare complet normal atît la microscopia optică cît și la microscopia electronică.

Evoluție. Evoluția maladiei Summerskill-Walshe este totdeauna benignă, în ciuda handicapului pe care îl realizează puseurile frecvente. În niciuna din observațiile din literatură această afecțiune nu a evoluat spre insuficiență hepatică sau spre ciroză.

Tratament. Tratamentul se limitează la administrarea de colestiramină în doze mari, cu eficacitate însă inconstantă și parțială asupra pruritului ; prin folosirea fenobarbitalului se obțin rezultate mai bune. Ținînd seama de benignitatea pe termen lung a evoluției spontane a acestei afecțiuni, nu se pune problema tratamentului chirurgical prin drenaj biliar extern sau derivație biliodigestivă.

4.3.2.3. **Sindromul D'Aagenaes**

Caractere generale. În anul 1968 Aagenaes a raportat sub numele de „colestază intrahepatică ereditară recurentă" 16 cazuri de colestază cronică, debutînd în perioada neonatală. Șase din șapte cupluri parentale erau consanguine, evocînd o transmisiune ereditară autosomal recesivă.

Etiopatogenie. Tulburarea metabolică particulară acestui sindrom nu a fost încă identificată. Pornindu-se de la limfedemul membrelor inferioare, ce apare în evoluție la pubertate, s-a sugerat ipoteza existenței unei anomalii a limfaticelor intrahepatice.

Tablou clinic. Se constată icter colestatic însoțit de prurit sever ; icterul se prelungește timp de un an pînă la 6 ani.

Manifestările hemoragice, semnele de rahitism, anemia și retardul în creștere se notează la cea mai mare parte din copii și sînt atribuite malabsorbției antrenate de colestază.

Date biologice. Sindromul D'Aagenaes se caracterizează biologic prin hiperbilirubinemie de tip conjugat, asociată cu o creștere a fosfatazelor alcaline, a pre-beta și a beta-lipoproteinelor, a transaminazelor și a $alfa_2$-globulinelor. Hipoalbuminemia este notată frecvent.

Date histologice. Examenul hepatic histopatologic evidențiază la sugar un aspect de hepatită neonatală cu celule gigante, în timp ce canaliculele biliare sînt normale. La adult, însă, principala anomalie histopatologică constă în colestază intracanaliculară. Nu se constată evoluția spre fibroză hepatică.

Evoluție. După sfîrșitul perioadei colestatice, creșterea staturală revine la normal. Elementul esențial al acestui curios sindrom este apariția în perioada

Scanned with OKEN Scanner

pubertară de edeme ale membrelor inferioare, asemănătoare cu cele din limfedemul congenital. Unul sau mai multe puseuri ulterioare de colestază pot surveni în perioada de adult.

4.3.2.4. **Colestaza prelungită secundară unei hepatite virale**

— A se vedea : cap. 6.1.1 Hepatita tip A și cap. 6.1.2, Hepatita tip B.

4.3.2.5. **Colestaze de origine medicamentoasă**

— A se vedea : cap. 9.1.2.2. Hepatopatii cu componentă predominant colestatică.

Scanned with OKEN Scanner

5. Hepatitele nou-născutului

Hepatitele nou-născutului se caracterizează prin leziuni infecţioase ale ficatului, ce pot să apară în timpul perioadei peri sau postnatale (primul trimestru de viaţă).

5.1. HEPATITELE NEVIRALE

5.1.1. HEPATITELE CU PIOGENI

Hepatitele cu piogeni apar la această vîrstă în contextul unor infecţii grave, de obicei cu caracter septicemic.

Tabloul clinic la nou-născut variază în funcţie de gravitatea îmbolnăvirii. Intervalul liber, pînă la apariţia simptomatologiei, este de cîteva ore sau cîteva zile de la naştere. Virulenţa germenului, extensia procesului infecţios prin leziuni metastatice unice sau multiple în diverse organe şi sisteme, sînt condiţii de care depinde expresia clinică a bolii.

Se disting, în mare, două aspecte :

1. Cînd icterul apare după a 2-a zi de viaţă, dar mai ales după prima săptămînă, *forma este relativ benignă.* Icterul este uneori precedat de simptome digestive, mai rar constituie primul semn (în aproximativ 1/3 din cazuri). Este franc, galben-citrin, evident pe tegumente şi mucoase, cel mai precoce la nivelul conjunctivelor. Se însoţeşte de hipercromie urinară şi nu totdeauna de modificarea aspectului scaunelor (acestea sînt decolorate cel mai adesea, dar uneori pot fi închise la culoare). Hepatosplenomegalia se întîlneşte de obicei, dar nu totdeauna. Febra nu este obligatorie ; uneori febra apare iniţial şi lipseşte în cursul evoluţiei ulterioare. La prematuri se poate remarca frecvent hipotermia. Tulburările digestive şi neurologice completează uneori tabloul clinic. De obicei poarta de intrare este respiratorie sau digestivă. Infecţia urinară concomitentă este frecventă. Evoluţia poate fi favorabilă : după o creştere în intensitate timp de 7—9 zile, icterul păleşte progresiv, dispărînd după 15 zile. Prognosticul rămîne grav, decesul survenind în aproximativ 50% din cazuri, în ciuda terapiei.

2. Cînd icterul apare precoce, în primele 2—3 zile de viaţă, *forma este malignă,* cu evoluţie gravisimă. Icterul este intens, tegumentele au aspect brun închis ; de obicei icterul se asociază cu cianoză, mai ales la faţă şi extre-

Scanned with OKEN Scanner

mitați. Hipercromia urinară, implicit colaluria, sînt intense. Starea generală este alterată, cu tulburări marcate de termoreglare, în sensul hiper sau hipotermiei. Hepatosplenomegalia este constantă. Tulburările digestive sînt frecvente și se asociază cu semne de deshidratare acută. Manifestările hemoragice sînt caracteristice : erupții petești, de diferite dimensiuni, pe tegumente, hemoragii la nivelul mucoaselor. Hemoragiile pot apărea de la debut, dar de obicei marchează faza preterminală. Tulburările neurologice sînt observate totdeauna : hipotonie și somnolență sau hipertonie și convulsii, mergînd pînă la abolirea reflexelor și comă. Crizele de cianoză sînt frecvente. Originea infecției nu poate fi totdeauna precizată. Se incriminează uneori o infecție genitală maternă, ruperea prematură a membranelor, condiții septice în cursul travaliului ; alteori punctul de plecare este o infecție ombilicală. Prognosticul este totdeauna fatal, decesul survenind în 2, mai rar în 3—4 zile, excepțional mai tîrziu, chiar și sub tratament intensiv. Recunoașterea și combaterea condițiilor cauzale — de obicei infecția maternă — sînt de importanță capitală, prevenirea infecției fetale fiind singura conduită eficace.

În legătură cu aspectul clinic și evolutiv mai trebuie amintite două forme, particulare prin gravitatea lor, care erau individualizate frecvent în descrierile clasice : boala Buhl și boala Winckel.

● *Boala Buhl* se caracterizează prin icter intens, diateză hemoragică gravă, evoluție febrilă, dispnee. Tabloul grav ar corespunde unei degenerescențe acute poliviscerale. Infecția, probabil intrauterină, realizează o septicemie neonatală, cu abcese și degenerescență grasă în multe viscere și sfîrșit letal.

● *Boala Winckel* este descrisă sub denumirea de „cianoză icterică apiretică cu hemoglobinurie", „icter bronzat hematuric", „boala bronzată hematică" (Laroyenne și Charrin), „boala bronzată hematurică" (Barr și Grandhome). Se caracterizează prin stare generală profund alterată, icter intens, asociat cu cianoză marcată la nivelul feței și al extremităților, imprimînd aspectul bronzat tegumentelor, hematurie, hemoglobinurie, hemoragii cutanate, scaune diareice, bilioase, aproape negre și tulburări nervoase (convulsii, hipertonie) în faza finală. Copilul moare către ziua a 3-a—a 5-a, în stare de hipotermie și colaps.

Este de precizat că cele două forme clinice au fost descrise spre sfîrșitul secolului trecut și începutul secolului nostru, cînd cunoștințele insuficiente asupra fiziopatologiei icterelor la vîrstă mică nu permiteau individualizarea aspectelor clinice pe baza mecanismelor de producere. De aceea, ambele entități se referă, cu deosebiri neesențiale, la suferințe neonatale icterigene rapid fatale. Ele nu delimitează însă forme clinice cu individualitate proprie, nici măcar din puct de vedere etiologic, deoarece multiple condiții etiopatogenice realizează manifestări asemănătoare : septicemie, diaree epidemică a nou-născutului, eritroblastoză severă, chiar și boala incluziilor citomegalice. Depășite de interpretările actuale, cele două denumiri sînt tot mai rar folosite.

De reală importanță practică este cunoașterea *formei clinice care asociază infecția urinară cu icterul de tip hepatitic.*

Aproximativ 1/4 din infecțiile urinare neonatale se însoțesc de icter. Icterul apare tardiv, către a 25-a zi (între a 10-a și a 60-a zi, cu rare excepții) și brutal. Hepatomegalia se întîlnește în mai mult de 3/4 din cazuri. Uneori apar tulburări digestive, mai ales vărsături. Febra este prezentă în aproximativ 1/3 din cazuri, dar starea generală este de obicei bună. Rar se notează semne de infecție severă și stare de șoc.

Biologic, bilirubinemia este frecvent peste 10 mg/dl și este predominant conjugată. Celelalte teste hepatice sînt normale. Frecvent se notează hiperleucocitoză cu polinucleoză. Examenul de urină, care trebuie efectuat totdeauna în prezența unui icter neexplicat, pune în evidență leucociturie, iar urocul-

Scanned with OKEN Scanner

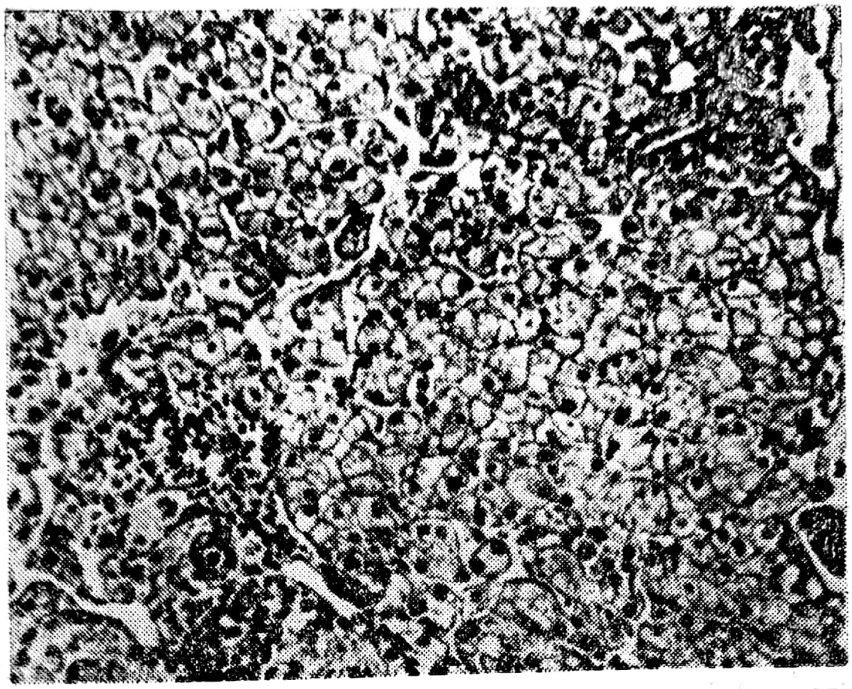


Fig. 26 — Icter neonatal asociat cu infecţie urinară. HE × 210. Prezenţa de polimorfonucleare în spaţiile porte. Cîteva mici focare de polimorfonuclare în lobulul hepatic. Absenţa leziunilor hepatocitare.

tura este frecvent pozitivă (peste 100 000 germeni/ml, în general E. coli). Hemocultura poate fi pozitivă, tranzitorie. Urografia va fi efectuată mai tîrziu ; obişnuit este de aspect normal.

Leziunile histologice observate în acest sindrom sînt obişnuit moderate ; hepatocitele sînt uşor alterate ; se notează uneori o infiltraţie moderată cu polinucleare în spaţiile porte (fig. 26).

Legătura cauzală între icterul de tip hepatitic şi infecţia urinară este demonstrată de evoluţia foarte bună sub antibioterapie adecvată : icterul dispare rapid odată cu negativarea uroculturilor. Fără tratament, evoluţia este letală.

Icterul consecutiv infecţiei urinare trebuie diferenţiat de o hepatită bacteriană prin septicopioemie primitivă ; aceasta apare mai precoce, în primele 10 zile de viaţă, prezintă stare generală alterată, sindrom hemoragic, supuraţii metastatice multiple ; dimpotrivă, în icterul consecutiv infecţiei urinare leziunile histopatologice sînt moderate, chiar în cazurile cu evoluţie letală (hepatocite puţin alterate, infiltraţie celulară a unor spaţii porte cu polimorfonucleare). De asemenea, icterul neonatal asociat cu infecţie urinară trebuie diferenţiat de o hepatită virală asociată cu suprainfecţie bacteriană ; în prima entitate icterul şi piuria evoluează paralel şi favorabil sub tratament. Fiziopatologia icterului neonatal asociat cu infecţie urinară este obscură. A fost invocată acţiunea toxinelor germenilor bacterieni (frecvent E. coli) asupra ficatului. Rolul unei hemolize produse de infecţia bacteriană — existentă în multe cazuri — nu pare să joace un rol principal.

Este de reţinut că, în absenţa unei etiologii clare, un icter în perioada neonatală trebuie să orienteze investigaţiile şi spre o eventuală infecţie urinară

Scanned with OKEN Scanner

O formă etiologică particulară de hepatită cu piogeni se realizează în cursul infecției congenitale cu *Listeria monocytogenes.*

Se întîlnește de predilecție la prematuri. Contaminarea se produce pe cale transplacentară, de obicei, dar și pe cale ascendentă, de la o infecție cervico-vaginală.

Atingerea hepatică este frecventă, practic constantă în formele septicemice, cu noduli listerieni diseminați în toate organele.

Debutul este foarte precoce : imediat sau după cîteva ore de la naștere, excepțional după cîteva zile. Starea generală este intens alterată. Hepatosplenomegalia, practic constantă, nu se însoțește totdeauna de icter (6 din 11 cazuri) ; cînd este prezent, icterul apare precoce și este intens. Manifestările cutanate sînt frecvente : se observă purpură peteșială și papule de mărimea unei gămălii de ac — granuloame listeriene. Asocierea icterului hepatitic cu meningită purulentă este frecventă și, în context infecțios-septicemic, este sugestivă pentru listerioza neonatală. Diagnosticul biologic este asigurat de hemocultura pozitivă pentru listeria.

Aspectul histopatologic este fie de hepatită bacteriană difuză, fie de microabcese multiple. Forma abcedată este mai caracteristică, prezentîndu-se cu aspect de mirconoduli, cu necroză centrală și infiltrat inflamator la periferie (fig. 27).

5.1.2. ABCESUL HEPATIC NEONATAL

Abcesul hepatic este excepțional întîlnit în perioada neonatală și la sugar. Etiologia este dominată de stafilococul auriu ; pot fi în cauză și bacteriile intestinale aerobe sau anaerobe.

Tabloul clinic este variat. Uneori se constată un sindrom infecțios neexplicat (febră, stare toxică, tulburări digestive, scădere în greutate, anemie, leucocitoză cu polinucleoză, semne biologice de inflamație), care are o evoluție prelungită. Uneori abcesul hepatic rămîne clinic mut și este depistat la necropsie. În alte cazuri se notează prezența unor semne care ne orientează spre afectarea ficatului : subicter, hepatomegalie, durere la palparea ficatului, diminuarea mișcărilor cupolei diafragmatice, alterarea variată a testelor funcționale hepatice.

Diagnosticul se bazează pe circumstanțele de instalare a abcesului hepatic și pe examenele paraclinice. În ceea ce privește circumstanțele de survenire, abcesul hepatic poate fi secundar unei infecții de vecinătate, în particular apendiculară sau unei leziuni traumatice, ca urmare a instalării unui cateter venos ombilical sau în cursul unei omfalite sau pileflebite.

Foarte rar este vorba de un abces hepatic dezvoltat în cursul unei granulomatoze familiale septice sau în diferite situații de deficit imun congenital sau cîștigat. Uneori este vorba de abcedarea leziunilor dezvoltate în cursul unei colangite postoperatorii, în special cînd intervenția chirurgicală s-a efectuat pe căi biliare dilatate.

Ca examene complementare valoroase pentru diagnosticul abcesului hepatic sînt ecotomografia și scintigrafia.

Examenul ecotomografic poate ghida și instalarea unui cateter în scopul prelevării de puroi în vederea unui examen citobacteriologic și testării sensi-

Scanned with OKEN Scanner

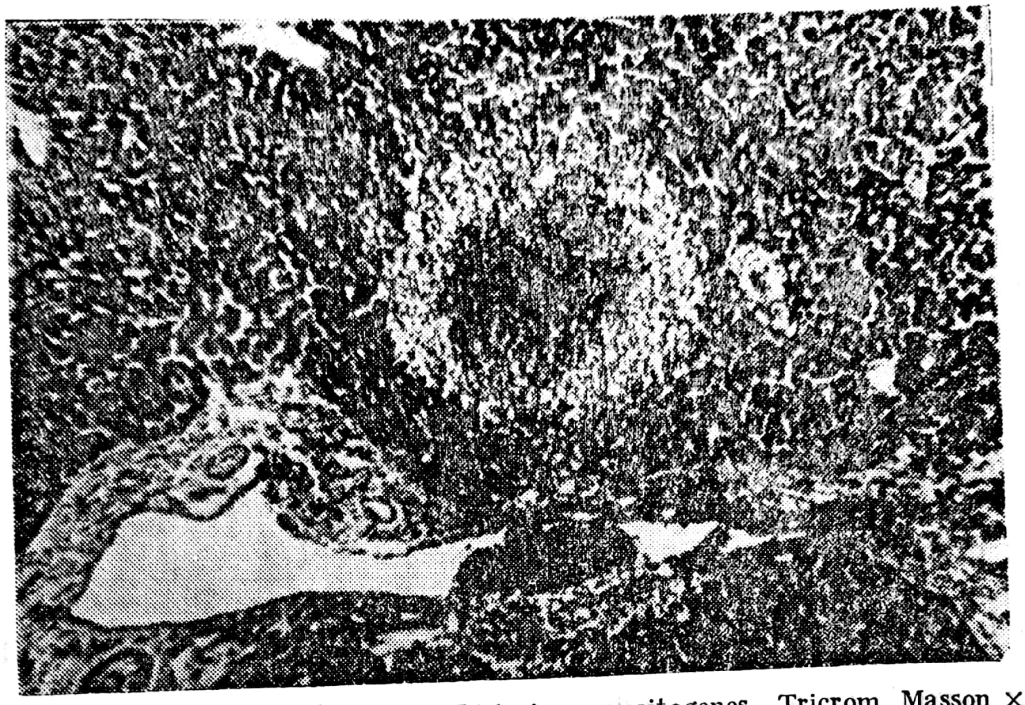


Fig. 27 — Hepatită neonatală cu Listeria monocitogenes. Tricrom Masson × 100. Nodul necrotic în plin parenchim hepatic cu evoluţie spre abcedare.

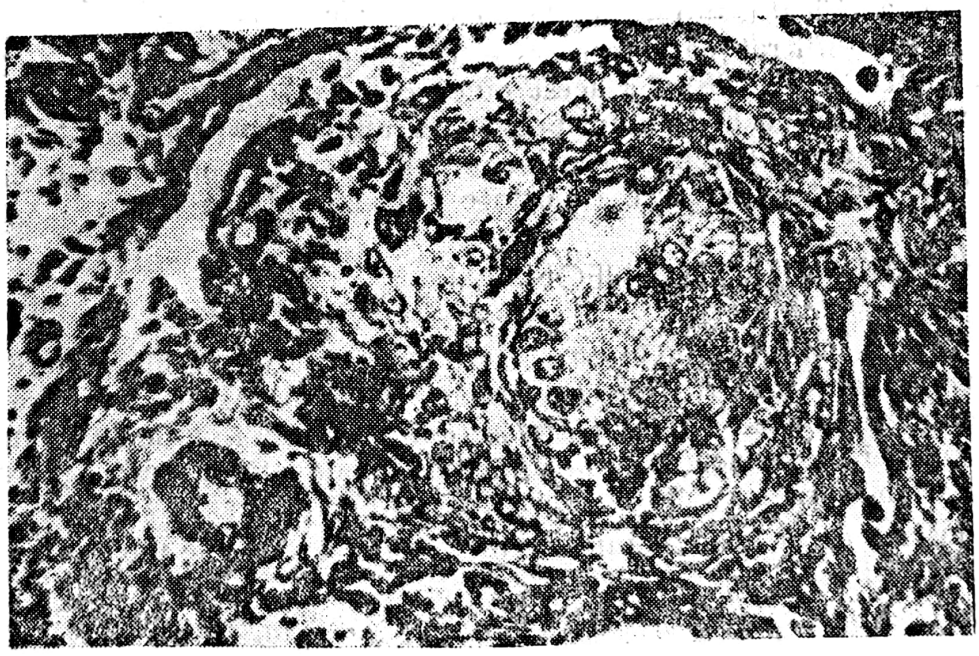


Fig. 28 — Tuberculoză congenitală. Ficat. Tricrom Masson, lumină verde × 430. Detaliu. Spaţiu port. Celule epiteloide înconjurînd o celulă gigantă plurinucleată.

Scanned with OKEN Scanner

bilității germenilor la antibiotice. Cateterul poate fi lăsat la nivelul abcesului permițînd injectarea locală de antibiotice, precum și opacifierea cavității abcesului cu ajutorul unui produs de contrast.

Dacă drenajul este insuficient se impune intervenția chirurgicală ; actul chirurgical va fi precedat de o angiografie, care precizează chirurgului starea anatomică exactă a vascularizației.

În absența tratamentului abcesul hepatic este constant mortal. De aceea se impune un diagnostic precoce, drenajul colecției și administrarea de antibiotice. Prognosticul în această situație este excelent ; fac excepție copiii cu deficit imunitar, cu granulomatoză septică familială sau cu o displazie sau malformație a căilor biliare, situații care pot fi la originea unor recidive. Evoluția este monitorizată prin examene ecotomografice repetate și controlul stării hematologice. În cazuri excepționale abcesul este multiplu, rămînînd localizat la un lob ; în aceste cazuri este recomandată lobectomia.

5.1.3. HEPATITA DIN TUBERCULOZA CONGENITALĂ

Se întîlnește în prezent cu totul excepțional. Contaminarea se face transplacentar, de la mama cu tuberculoză evolutivă ; se realizează patru forme clinice : ganglio-hepatică, ganglio-splenică, granulică generalizată, icterică. Șancrul de inoculare se produce în ficat, celelalte localizări, inclusiv cea pulmonară, fiind secundare. Infecția se produce însă, cel mai frecvent, pe cale traheobronșică, prin aspirare de lichid amniotic infectat de la o endometrită tuberculoasă. În acest caz se realizează o localizare pulmonară exclusivă sau predominantă, cu simptomatologie mai ales respiratorie, facultativ hepatică. În formele complete, icterul, hepatosplenomegalia și ascita se însoțesc de afectarea stării generale ; se realizează un tablou toxiinfecțios grav. Examenul radiologic pulmonar evidențiază o diseminare granulică. Puncția lombară obiectivează atingerea meningiană frecventă. Histopatologic, apar leziuni difuze de necroză cazeificată, sub formă de zone policiclice, de mărimi diferite, înconjurate de un infiltrat caracteristic — celule gigante Langhans, celule epiteloide, limfocite (fig. 28). La acest nivel, colorația Ziehl-Nielsen poate pune în evidență bacili Koch. În afara acestor leziuni se constată frecvent steatoză.

În ciuda antituberculostaticelor administrate, evoluția este de obicei letală. Cazurile de vindecare raportate sînt excepționale.

5.1.4. HEPATITA SIFILITICĂ NEONATALĂ

Luesul congenital se întîlnește foarte rar în prezent. Contaminarea hematogenă transplacentară realizează totodată stadiul sanguin și visceral, cu leziuni secundare imediate. Gravitatea leziunilor este în funcție de extinderea și durata invaziei transplacentare, la rîndul ei dependentă de stadiul și tratamentul infecției materne.

Se descriu două forme clinice, reprezentînd extremele unei game variate de îmbolnăviri :

1. *Forma septicemică, ictero-hemoragică, malignă,* corespunde descripției clasice.

Clinic, în afară de hepatomegalie importantă și icter inconstant, dar de obicei intens, se notează prezența de : semne cutanate (sifilide, pemfigus palmo-

Scanned with OKEN Scanner

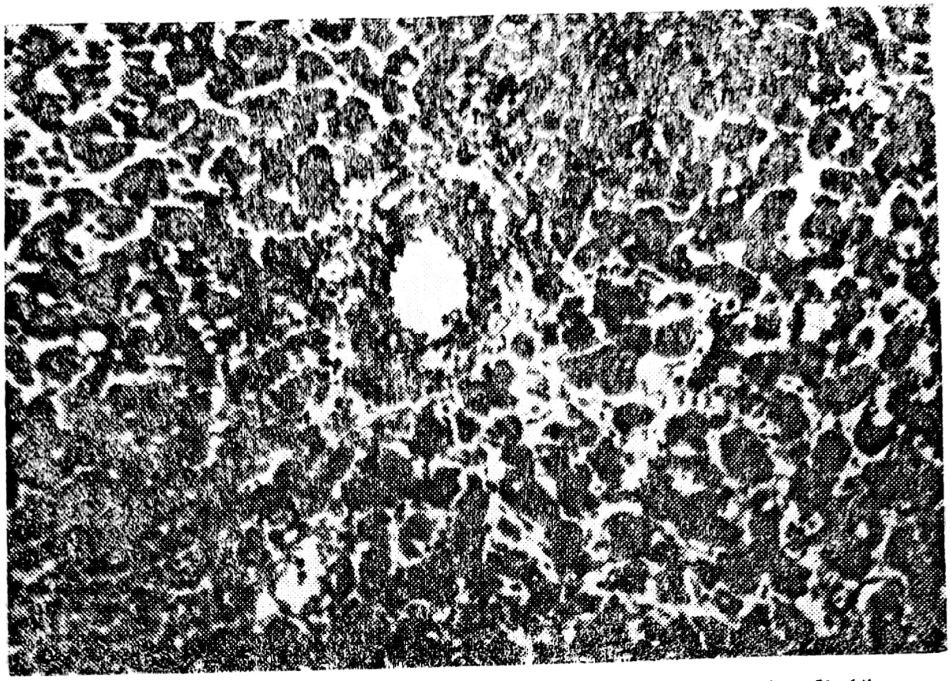


Fig. 29 — Sifilis congential. Ficat. HE × 250. Fibroză cu tendință monocelulară, iradiind în jurul venei centrolobulare, al cărui perete este îngroșat și infiltat cu celule inflamatorii. Retenție biliară intralobulară (după Le Tan Vinh).

plantar); semne mucoase (coriză luetică); erupții hemoragice, prin insuficiență hepatocelulară și trombocitopenie; leziuni osoase (osteocondrită sifilitică); meningită; nefrită azotemică; alterarea stării generale, cu manifestări neurologice adesea importante (hipertonie, convulsii, comă).

Modificările biologice constau în: teste inflamatorii hepatice pozitive, din prima lună de viață, ceea ce constituie o particularitate utilă în diagnostic; teste care indică insuficiența hepatocelulară (cu precădere scăderea factorului VII și a protrombinei); trombocitopenie și anemie variabilă; reacții serologice pozitive la mamă și copil.

Anatomopatologic se constată (fig. 29): infiltrat inflamator monocelular, cu fibroză intralobulară difuză, disecantă și dislocantă; focare de necroză acută și gome miliare, ce completează tabloul de hepatită sclero-gomoasă. Se pot evidenția numeroase spirochete. Aceste leziuni stau la baza modificărilor macroscopice, care evocă imaginea de „ficat legat în sfori".

2. *Forma hepatitică izolată*, benignă, se prezintă fără semne clinice de lues. Hepatomegalia, icterul discret și anemia cer o confirmare serologică, pentru ca, alături de datele anamnestice, să fixeze diagnosticul.

De importanță deosebită în practică sînt *formele fruste*; în acest caz tabloul clinic este de la început discret sau simptomele de infecție luetică au trecut neobservate sau neinterpretate. În prezența unei hepatite anicterice aparent izolate, de exemplu, va fi necesar pentru stabilirea etiologiei luetice de o serie de examene complementare ca: radiografie osoasă cu prezența de

Scanned with OKEN Scanner

leziuni de osteocondrită (încă de la naștere), de periostită (către luna a 3-a), de osteomielită ; reacții serologice pozitive pentru lues.

Trebuie diferențiate cu atenție modificările osoase luetice de reacțiile nespecifice, ca osteocondrita la debutul unui proces patologic neonatal neluetic sau periostita nespecifică, întîlnită în diferite situații.

De asemenea trebuie avut în vedere că reacțiile serologice pot fi uneori fals negative la nou-născut, ceea ce impune repetarea lor.

În cazurile îndoielnice, numai repetiția examenelor serologice permite diferențierea anticorpilor transmiși la copilul sănătos de un sifilis neo-natal evolutiv ; studiul IgM specifice poate avea rol determinant.

După tratament, reacțiile serologice pot să nu se negativeze decît tîrziu, după 1 sau 2 ani ; testul Nelson nu se negativează totdeauna, chiar în condiții de vindecare clinică.

În formele fruste sau depistate mai tardiv de hepatită sifilitică neonatală, aspectul histopatologic poate fi neconcludent : discretă fibroză portală, infiltrație moderată a spațiilor porte cu rare celule inflamatorii, alterări hepatocitare minime. Dacă nu se cunosc antecedentele și datele clinice, aceste aspecte histopatologice evocă o hepatită banală, etiologia luetică nefiind luată în discuție.

5.1.5. HEPATITA TOXOPLASMOZICĂ

Infecția intrauterină cu *toxoplasma gondii* produce în funcție de precocitatea și gravitatea ei, moartea fătului, naștere prematură și toxoplasmoză congenitală a nou-născutului. La rîndul ei, boala congenitală a nou-născutului poate îmbrăca forme diferite, de la inaparență clinică pînă la manifestări din cele mai grave.

Tipul de prezentare și totodată forma inițială descrisă este *toxoplasmoza congenitală generalizată,* septicemie neonatală deosebit de gravă, dar relativ rară. Apare ca un sindrom infecțios neonatal grav, cu icter, hepatomegalie și manifestări hemoragice cutanate ; uneori se observă un exantem morbiliform, alteori semne de miocardită sau de participare renală. Icterul grav, cu debut precoce, chiar din prima zi de viață, este elementul central al descrierilor tradiționale ; asociat cu anemie, eritroblastoză și trombocitopenie, pretează la confuzie cu icterul grav familial de tip Pfannestiel din maladia hemolitică neonatală. În realitate icterul este inconstant.

Toxoplasmoza poate fi evocată clinic de una sau mai multe din modificările care fac parte din tetrada caracteristică : albuminorahie, cu pleiocitoză rahidiană ; leziuni oculare de corioretinită pigmentară sau atrofică ; modificări de volum ale craniului (microcefalie, hidrocefalie) ; calcificări intracraniene.

În ordinea enumerării, incidența acestor modificări descrește în forma acută septicemică.

Leziunile hepatice grave, cu ciroză inelară inflamatorie, fac parte din descrierea inițială, dar se regăsesc cu totul excepțional în practică. De obicei sînt leziuni nespecifice inflamatorii, de steatoză, uneori de fibroză, fără necroză sau granulom inflamator ; parazitul este găsit în ficat doar excepțional.

Formele fruste mono sau paucisimptomatice, cu prognostic imediat benign, reprezintă majoritatea cazurilor de toxoplasmoză neonatală manifestă.

Simptomul revelator poate fi icterul, apărînd la cîteva săptămîni de viață și prelungindu-se cîteva luni. Realizează forma cu icter prelungit, ca simptom

Scanned with OKEN Scanner

izolat sau predominant. În cazuri rare, icterul este de tip retenţional, fie prin hepatită colestatică, cu manifestări pseudoobstructive, fie prin mecanism obstructiv propriu-zis, în cadrul unui proces de maladie atreziantă. Icterul poate fi însoţit sau urmat de simptome neurologice, de corioretinită specifică sau de calcificări intracraniene.

Cel mai frecvent simptom revelator nu este însă icterul, ci corioretinita. În aceste situaţii, reacţiile de floculare nespecifice pozitive sugerează prezenţa unei hepatite anicterice. Trebuie precizat că, în ansamblul bolii, corioretinita este cel mai frecvent semn (90%); cu toate că domină şi în perioada neonatală ca incidenţă, asupra celorlalte manifestări, corioretinita caracterizează vîrstele mai mari, putînd apărea tardiv, în a doua copilărie.

În relativ puţinele cazuri cu simptomatologie frustă, atenuată, în care s-a studiat aspectul histopatologic hepatic, leziunile sînt minime: mărirea în volum a celulelor hepatice, infiltrat inflamator mononuclear sărac, retenţie biliară intracelulară moderată, uneori microcalcificări. Calcificările pot fi vizibile şi pe radiografia simplă abdominală, fiind interpretate ca sechele ale unor leziuni necrotice din faza septicemică a infecţiei.

Leziunile hepatice enumerate nu întunecă prognosticul, sub tratament. Evoluţia nefavorabilă, spre ciroză, îşi are corespondentul histopatologic.

Diagnosticul etiologic este precizat prin evidenţierea parazitului (rar) şi prin examenele imunologice (de obicei).

Trebuie precizat că descoperirea toxoplasmei prin examene directe din l.c.r., sînge sau biopunctat hepatic, este excepţională. Chiar şi examenul indirect, prin inocularea la şoarecele alb şi pasaje repetate, prezintă şanse mici.

Confirmarea biologică la nou-născut se face prin cercetarea IgM şi IgA serice antitoxoplasma prin tehnica ISAgA (*Immune Sorbent Agglutination Assay*) şi a IgG specifice în imunofluorescenţă indirectă.

5.1.6. TRATAMENTUL HEPATITELOR NEVIRALE

Un tratament adecvat presupune în primul rînd un diagnostic etiologic precis. Alegerea antibioticelor şi chimioterapicelor va avea în vedere specificitatea lor de acţiune, sensibilitatea agentului infecţios evidenţiat sau măcar presupus şi lipsa de toxicitate hepatică. Din păcate, cele mai multe produse active asupra germenilor frecvent implicaţi sînt toxice recunoscute. Se utilizează antibiotice cu eliminare biliară importantă (Ampicilină, Novobiocină, Rifampicină, Tetraciclină — mai ales Doxycyclina —, Macrolide).

Dintre acestea, ampicilina, puternic excretată biliar, este cea mai puţin toxică.

În practică, în faţa unei hepatite septice al cărei agent patogen cauzal nu este încă identificat, se va iniţia o antibioterapie intensivă, pe cale endovenoasă, cu realizarea unui spectru cît mai larg şi cît mai adecvat categoriei de germeni presupuşi. Astfel, la nou-născutul cu hepatită septică, la care se bănuieşte o infecţie cu germeni gram negativi, se indică o asociere de antibiotice cu eficacitate reputată şi cu toxicitate hepatică redusă: colimicină (6—7 mg/kg), gentamicină (2—3 mg/kg/zi), ampicilină (150—200 mg/kg/zi).

Aceleaşi considerente sînt valabile şi pentru tratamentul etiologic al celorlalte hepatite infecţioase nevirale, îndată ce agentul cauzal a fost stabilit. Spre

Scanned with OKEN Scanner

exemplu : în cazul toxoplasmozei congenitale se recomandă asocierea Pyrimethamină + Adiazin, în serii de 20 zile sau mai frecvent Spiramicină pe o perioadă de cel puţin o lună.

Paralel cu tratamentul etiologic trebuie iniţiate măsurile cu caracter patogenic şi simptomatic, îndreptate împotriva dezechilibrelor biologice şi a manifestărilor grave : reechilibrarea hidroelectrolitică, combaterea colapsului ; combaterea acidozei ; prevenirea şi combaterea coagulării intravasculare diseminate ; prevenirea şi tratarea manifestărilor hemoragice ; corectarea anemiei şi a trombocitopeniei ; menţinerea în limite fiziologice a celor mai importante constante metabolice : glicemia (cu tendinţă marcată la scădere), albuminemia (în general scăzută), amoniemia (cu tendinţă la creştere, sub administrare de substanţe proteice) ; tratamentul manifestărilor neurologice şi în special a stării de rău convulsiv ; combaterea unei eventuale colestaze prelungite, cu substanţe coleretice (sorbitol, acid orotic) şi chiar prin corticoterapie, foarte atent controlată ; asigurarea concomitentă a nevoilor calorice şi nutritive pe cale orală şi parenterală.

5.2. HEPATITELE VIRALE

5.2.1. HEPATITA CU VIRUS B

Hepatita neonatală cu virus A nu a fost încă probată şi este deci imposibil de a aprecia frecvenţa reală a acestei etiologii în hepatitele virale neonatale. În schimb hepatita cu virus B realizează la nou-născut forme clinice tipice.

Tabloul clinic. Momentul debutului este pus în legătură cu momentul contaminării fetale sau neonatale :

— debutul în primele 15 zile de viaţă, dacă infectarea intrauterină a fost precoce ;

— debutul tardiv, după 1—2 luni, dacă infectarea s-a produs scurt timp înainte de naştere, în cursul travaliului sau postnatal.

Se deosebesc, mai mult în scop didactic, 3 forme clinice.

• *Forma comună*, cu evoluţie de obicei favorabilă. În perioada de stare domină icterul : tegumentele sînt galbene, urinile hipercrome şi scaunele parţial decolorate. În contrast cu icterul, starea generală se poate menţine bună ; alteori, se notează stare subfebrilă, scădere în greutate, somnolenţă. Pot apărea manifestări hemoragice. Hepatomegalia este practic constantă, splenomegalia nu. Tulburările digestive se întîlnesc frecvent : anorexie, vărsături, diaree ; se asociază uneori semne de deshidratare acută.

Pe plan biologic se notează :

— hiperbilirubinemie mixtă, cu predominanţa fracţiunii conjugate, cu urobilinogen crescut, pigmenţi şi săruri biliare în urină, cu stercobilinogenul fecal scăzut ;

— alterarea funcţiei hepatocelulare de sinteză : tulburarea complexului protrombinic, cu scăderea mai evidentă a factorului VII, hipoalbuminemie, insuficienţă a esterificării colesterolului ;

— teste inflamatorii „de labilitate serică" negative în primele 3 luni, dar cu creşterea alfa$_1$ şi alfa$_2$ globulinelor pe electroforeză ;

— semne de citoliză prezente, prin creşterea marcată a transaminazelor.

Scanned with OKEN Scanner

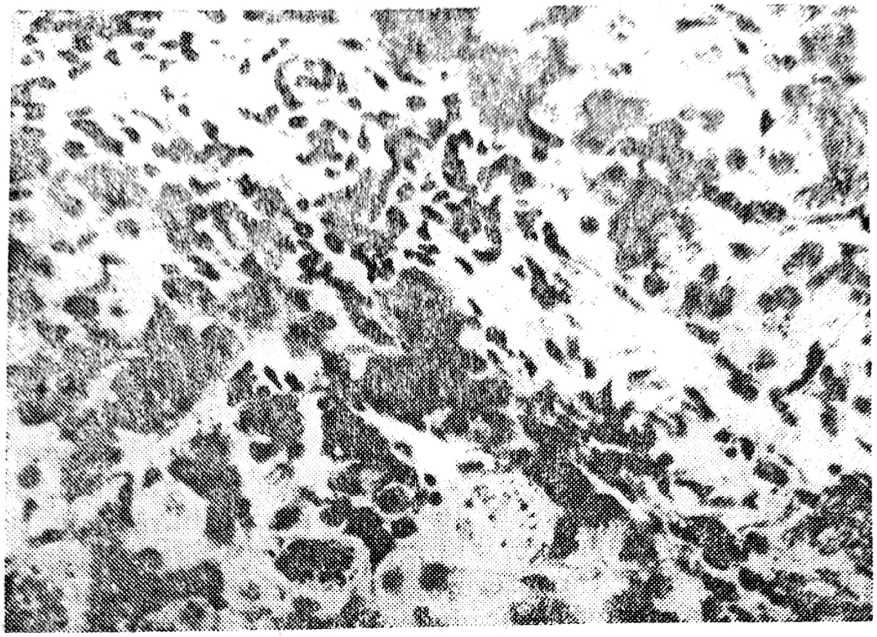


Fig. 30 — Hepatita acută. HE × 250. Spații porte ușor lărgite, cu infiltrat inflamator în special histiocitar. În jur, celule hepatice tumefiate și bogate în pigment biliar, aspect vacuolar al citoplasmei. Unele celule sînt multinucleate, altele au aspect de necroză. Fibroză moderată. Unele dintre celulele multinucleate au o citoplasmă omogenă, eozinofilă.

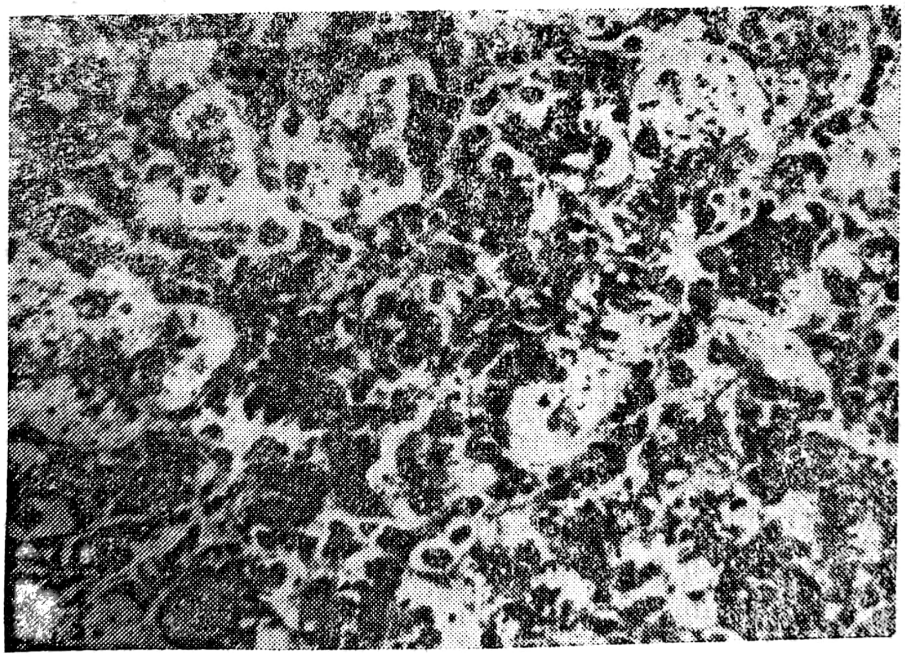


Fig. 31 — Hepatită acută colestatică. HE × 200. Structura parenchimului hepatic este modificată. Cele mai multe hepatocite au o citoplasmă clară, vacuolizată și conțin granulații de pigment biliar. Între hepatocite se găsesc mici grupe de monocite (zonele întunecate). Prezența insulelor de hematopoieză extramedulară și infiltratului inflamator. Pigment fagocitat în celulele Kupffer.

Scanned with OKEN Scanner

Histopatologic se constată (fig. 30, 31) : leziuni hepatocitare — clarifierea citoplasmei, leziuni nucleare (picnoză, cariorexă, carioliză) ; infiltrat inflamator limfohistioplasmocitar în spaţiile porte, prezenţa de focare de eritropoieză ; semne de regenerare — celule multinucleate, celule sinplastice gigante ; aspecte de colestază — pigment pulverulent intracelular, trombi biliari în capiliculele biliare.

Această formă poate evolua variabil. În general, icterul retrocedează în mai puţin de 45 de zile. Boala se prelungeşte uneori 2—3 luni, urmată de o convalescenţă lungă. Frecvent intervin complicaţii infecţioase, care duc la agravare şi chiar la exitus. Evoluţia cirogenă nu este exclusă.

• *Forma supraacută* (fulminantă), cu evoluţie rapid letală. Icterul este de obicei moderat, uneori intens, totdeauna ireversibil. Starea generală intens alterată se asociază cu meteorism abdominal, manifestări hemoragice (cutanate, mucoase, viscerale) şi tulburări neurologice (torpoare, adinamie, areflexie, tulburări de deglutiţie sau de respiraţie, tulburări de termoreglare, comă). Cînd sîngerările sînt importante, icterul este puţin intens. Tulburările digestive pot preceda apariţia icterului ; se asociază frecvent semne de deshidratare acută. Suprainfecţia cu piogeni (coli, piocianic) este marcată de febră şi stare septică. Hipoglicemia, perturbarea factorilor de coagulare şi hiperamoniemia corespund pe plan biologic acestei evoluţii supraacute. Leziunile hepatice sînt dominate de necroză celulară întinsă. În ciuda tratamentului intensiv, sugarul moare în comă hepatică.

• *Forma complicată*, de fapt modalitate evolutivă a heptatitei virale, îmbracă două aspecte :

a) *cirogenă*, prin evoluţie subacută (rară). Icterul se prelungeşte, apare hepatosplenomegalie importantă, se dezvoltă un sindrom de hipertensiune portală, cu circulaţie colaterală evidentă şi asciţă. Testele inflamatorii de labilitate serică se pozitivează înainte de luna a 3-a de viaţă. Apar leziuni de ciroză postnecrotică : focarele de necroză centrolobulară se întind, reacţia inflamatorie se intensifică, fibroza periportală se constituie inelar şi pătrunde intralobular ;

b) *colestatică*, cu aspect de „verdin icter" persistent şi scaune decolorate. Ficatul creşte progresiv în dimensiuni. Sindromul biologic excretobiliar este evident. Modificările histopatologice indică de asemenea colestaza, alături de leziunile hepatice propriu-zise : necroză difuză centrolobulară ; infiltrat inflamator portal şi periportal ; aspecte regenerative ; prezenţa de pigment pulverulent în hepatocite şi a trombilor biliari în capiliculele biliare.

Diagnosticul diferenţial cu atrezia de căi biliare extrahepatice se impune în practică, întîmpinînd uneori dificultăţi deosebite. Se admite valoarea orientativă a existenţei trombilor biliari în canaliculele biliare ale spaţiilor porte, pentru atrezia de căi biliare hepatice ; aspectul nu este strict specific şi poate lipsi pe fragmentul hepatic, de obicei mic, cercetat la microscop.

Diagnosticul etiologic. Diagnosticul prezumtiv al hepatitei B se sprijină pe prezenţa $AgHB_s$; prezumţia este întărită de negativarea sa în convalescenţă. Diagnosticul este confirmat cert doar de prezenţa AgHBe şi Ac anti-HB_c. Fără aceşti markeri suplimentari boala poate fi hepatită tip B, dar şi de altă etiologie la un purtător cronic de $AgHB_s$.

Scanned with OKEN Scanner

5.2.2. HEPATITA DIN BOALA INCLUZIILOR CITOMEGALICE

În timp ce la mamă și în general la adulți, virusul citomegalic nu pare să producă simptome, boala are o frecvență considerabilă la nou-născut ; acest fapt sugerează transmiterea transplacentară a virusului.

În raport cu data contaminării în uter, se produc îmbolnăviri variate la nou-născut : în primele 4 luni de sarcină — leziuni, cu precădere, neurologice (microcefalie, corioretinită, calcificări intracraniene) ; în lunile 4—7 — boala generalizată, cu lezare hepatică dominantă.

În afară de transmiterea transplacentară, contagiunea se poate face prin contact direct, plecînd de la prezența virusului în căile genitale la naștere și în cursul primelor luni de viață prin lapte, salivă sau prin sărut.

Studiile epidemiologice evidențiază diminuarea frecvenței transmiterii virusului de la mamă la copil, odată cu ameliorarea condițiilor socio-economice și igienice. Forma septicemică de BIC se găsește la 1—2% din nou-născuții decedați, forma localizată la glandele salivare este de 10 ori mai frecventă.

Tablou clinic. Se descriu :

1. *Forma generalizată septicemică.* De obicei nou-născuții sînt prematuri sau dismaturi.

Pe un fond de stare generală alterată, cu hipotermie, paloare, crize, de cianoză, domină icterul, apărut precoce, chiar din momentul nașterii, intens, grav. Hepatosplenomegalia este constantă. Erupțiile tegumentare hemoragice (purpură, uneori echimoze) chiar de la naștere, în unele cazuri hemoragii digestive sau renale, caracterizează clinic sindromul hemorargic. Somnolența, adinamia sau agitația și crizele convulsive se asociază frecvent cu o microcefalie. În unele cazuri, afectarea respiratorie este constantă și dominantă.

Corespondentul biologic al acestor tulburări este :

— *hiperbilirubinemia.* La început neconjugată, sugerînd un proces de hemoliză pe prim plan ; poate atinge valori mari, pînă la 25—30 mg/dl, cu producere de icter nuclear. Ulterior crește fracțiunea conjugată, indicînd disfuncția hepatică ; deseori fracțiunea conjugată domină net, caracterizînd un proces colestatic ;

— totdeauna se descoperă o anemie hemolitică medie, subliniată de o eritroblastoză importantă. La aceasta se adaugă frecvent leucocitoză cu polinucleoză. Aspectul poate preta la confuzie cu maladia hemolitică a nou-născutului în contextul de icter grav, precoce, cu bilirubină neconjugată crescută ;

— trombocitopenia și alterarea complexului protrombinic stau la baza manifestărilor hemoragice ;

— modificările inflamatorii sînt prezente atît pe electroforeză, cît mai ales sub forma testelor de labilitate serică pozitive precoce, din primele 3 luni de viață (Hanger, Mac Lagan, Kunkel), constituind un element de diagnostic ;

— transaminazele sînt de obicei crescute.

2. *Forma hepatitică izolată.* Este, de obicei, dificil de diagnosticat.

Evoluție. Evoluția hepatitei din BIC poate îmbrăca patru aspecte : a) retrocedare a tuturor simptomelor clinice ; b) evoluție acută letală, cu atro-

Scanned with OKEN Scanner

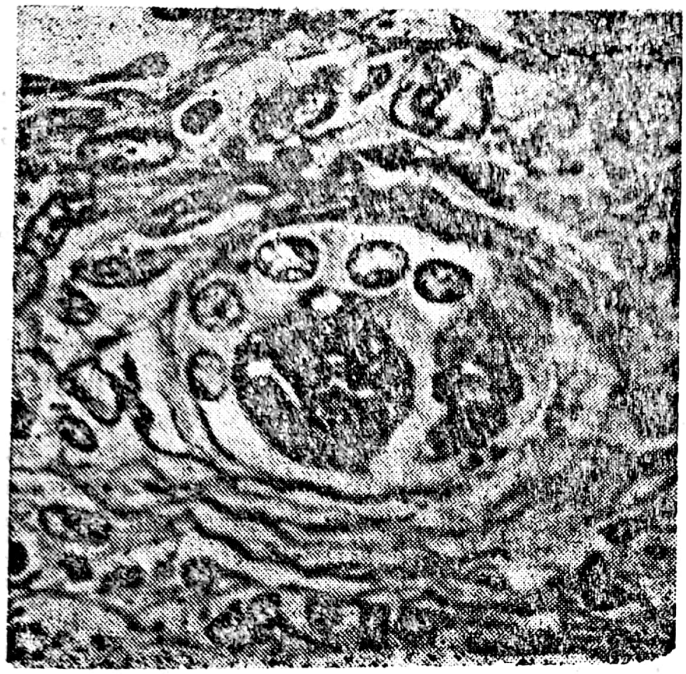


Fig. 32 — Boala incluziilor citomegalice. Ficat. HE × 880. Nou-născut în vîrstă de 20 de zile. Detaliu. Canal biliar în spaţiul port, al cărui lumen este obstruat prin o celulă epitelială de talie mare cu o incluzie caracteristică.

fie galbenă acută a ficatului ; c) reapariţie secundară a icterului, după o perioadă de latenţă, prin obstrucţie, cu dezvoltarea unui sindrom colestatic ; d) evoluţie latentă, spre ciroză.

Diagnostic. Diagnosticul presupune corelarea tabloului clinic şi biologic cu datele histopatologice. La un prematur sau dismatur, boala este evocată de tripla atingere ; hepatică, neurologică şi hematologică. În aceste cazuri, dar mai ales în cele cu simptomatologie limitată, supoziţia clinică este întărită prin :

a) prezenţa semnelor oculare : corioretinită uni sau bilaterală, chiar de la naştere, conducînd la cecitate ;

b) existenţa unor modificări radiologice : calcificări intracraniene, de obicei periventriculare, sechele după o encefalită fetală ; uneori dublu contur al corticalei oaselor lungi sau benzi clare metafizare ;

c) modificările histopatologice hepatice (fig. 32) : în prima fază — necroză celulară, reacţie inflamatorie intensă, infiltraţie eritroblastică intralobulară, celule gigante, stază biliară, fibroză periportală, uneori, incluzii citomegalice în parenchim sau în canalele biliare ; în faza tardivă — fibroză difuză, intralobulară, ce pretează la confuzie cu luesul congenital.

Diagnosticul diferenţial devine dificil cu alte suferinţe neonatale cu aspect asemănător : maladia hemolitică neonatală, pe care o evocă sindromul clinic şi biologic expus ; toxoplasmoza congenitală, pe care o evocă, în contextul general, microcefalia, corioretinita şi calcificările intracerebrale (forme pseudotoxoplasmozice de BIC) ; luesul congenital, evocat de dublul contur al corticalei oaselor lungi şi de modificările histopatologice tardive (cînd incluziile tipice sînt mai rare şi diagnosticul mai dificil).

Diagnosticul este confirmat prin :

— evidenţierea incluziilor tipice în biopunctatul hepatic (la nivelul epiteliului canaliculelor biliare şi, mai rar, în hepatocite) ; în alte viscere (plămîn, rinichi) ; în diferite secreţii (salivă, suc gastric, bilă, urină, lcr) ;

Scanned with OKEN Scanner

— teste serologice pozitive : hemaglutinarea indirectă şi titrarea anticorpilor specifici din clase diferite de imunoglobuline. De obicei diagnosticul se bazează pe modificarea concentraţiei anticorpilor la examene repetate ale serologiei materne. Cînd serologia este negativă, trebuie încercată izolarea virusului la orice suspect : prin culturi de fibroblaşti umani ; din lichide biologice (sînge, urină, ler, salivă) ; din fragmente de organe (de obicei post-mortem).

Examenele vor fi repetate, ştiut fiind că sugarul elimină virus timp de mai multe săptămîni după debutul clinic al bolii.

Precizarea diagnosticului, în timp util, pe baza unor procedee atît de complexe, nu trebuie să întîrzie măsurile de urgenţă care se impun, în primul rînd prevenirea icterului nuclear prin hiperbilirubinemie neconjugată.

5.2.3. HEPATITA HERPETICĂ

Hepatita herpetică este o afecţiune relativ rară, care poate surveni :

— ca manifestare majoră a *bolii herpetice a nou-născutului*, ce afectează în special prematurii. Contaminarea se face de la mama cu leziuni cutanate sau mucoase de herpes, boala apărînd după o incubaţie asimptomatică de 4—8 zile. Contaminarea transplacentară este controversată. Cazurile de herpes neonatal manifest din primele ore după naştere sînt explicate de unii cercetători prin viremia primoinfecţiei materne ;

— la *sugarul* cu handicapuri biologice (malnutriţie, hemopatie, deficit imunitar, pneumonie severă). Boala debutează adesea ca o stomatită, urmată de sindromul infecţios şi de suferinţa hepatică.

Elementele de diagnostic clinic şi paraclinic al celor două situaţii se suprapun în general cu un plus de gravitate a manifestărilor şi a evoluţiei la nou-născut.

Tablou clinic. Pe un fond de stare infecţioasă severă, cu hiper sau hipotermie şi stare generală gravă, se constată : icterul (rareori discret, cel mai adesea intens) ; hepatosplenomegalia ; sindromul hemoragic difuz — peteşii şi echimoze, hemoragii digestive — cărora le corespund, pe plan biologic, trombocitopenia, alterarea complexului protrombinic, CID ; manifestările cutaneo-mucoase caracteristice (vezicule herpetice tipice, grupate în buchete pe faţă, trunchi sau membre ; vezicule, leziuni eritemato-aftoase sau eritemato-purpurice la nivelul buzelor, mucoaselor jugale, linguale, palatine, laringiene, conjunctivale ; ulceraţii corneene) ; simptome neurologice (somnolenţă, absenţa reflexelor arhaice, contracturi, convulsii, semne meningeale) ; tulburări digestive (vărsături, diaree) ; afectare respiratorie (tuse, dispnee, disfonie, tulburări de ventilaţie, în cadrul unei laringite sau/şi al unei infecţii bronhoalveolare precoce) ; afectare cardiacă, uneori tahicardie, tulburări de repolarizare ventriculară (pe ECG) ; eventuală afectare suprarenală.

Evoluţia este totdeauna letală. Nou-născuţii mor după cîteva zile, sugarii după 1—2 săptămîni de boală, în comă, cu sindrom hemoragic. Evoluţia mai prelungită, cu exitus după 2 luni, prin atrepsie postinfecţioasă, se întîlneşte rar.

Histopatologic, în parenchimul hepatic, se constată (fig. 33) : necroză periportală şi centrolobulară, fără reacţie inflamatorie periferică ; noduli necrotici, la periferia cărora se dispun hepatocitele cu incluzii acidofile intranucleare.

Scanned with OKEN Scanner

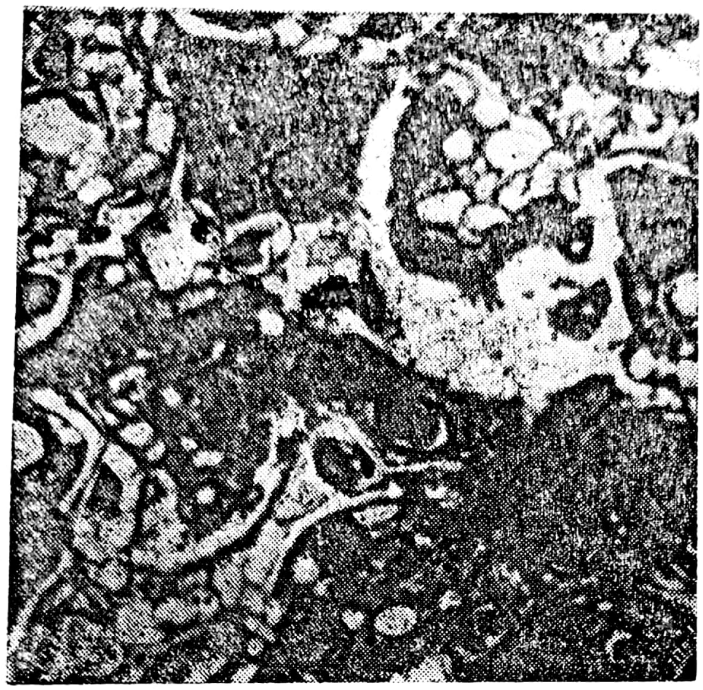


Fig. 33 — Herpes neonatal. Ficat. HE × 770. Multiple focare necrotice la periferia cărora se observă numeroase incluzii intranucleare acidofile specifice virusului *herpes simplex*.

Leziuni necrotice se găsesc și în suprarenală, miocard, rinichi, splină și plămîni. În creier se dezvoltă leziuni necrotice și inflamatorii, afectînd în special cornul lui Ammon, rinencefalul și cortexul (cu incluzii de tip A Cowdry).

Diagnosticul se bazează pe datele : epidemiologice (noțiunea de herpes la mamă sau personalul de îngrijire) ; clinice (sindromul cutaneo-mucos, în contextul celorlalte manifestări) ; imunologice (evidențierea creșterii anticorpilor specifici neutralizanți, fixatori de complement). Anticorpii apar a 4-a — a 7-a zi, ating concentrația maximă în săptămîna a 3-a, scad apoi lent. Pentru cercetarea lor în dinamică, se efectuează cel puțin două probe : la începutul bolii și în a 15-a — a 21-a zi ; caracteristică pentru diagnostic este prezența de anticorpi specifici IgM pentru virusul herpetic ; izolarea virusului din leziunile cutanate prin inoculare pe cornee de animal ; izolarea virusului din viscere (ficat, creier, plămîni) în primele 3—7 ore după deces. Virusurile se cultivă pe ou embrionat, membrană corioalantoidiană, fibroblaști, rinichi de maimuță, celule Hela sau KB, urmărindu-se acțiunea citopatogenă în 48 ore, cu apariția incluziunilor în nucleii celulelor lezate ; date histopatologice (leziuni de necroză și prezența de incluzii intranucleare).

Gravitatea extremă a bolii impune evitarea oricărui contact între purtătorii de leziuni herpetice și nou-născuții sau sugarii handicapați. Tratamentele cu Vidarabină și Acyclovir nu și-au făcut proba eficienței.

5.2.4. HEPATITA CU VIRUS COXSACKIE B

Virusul Coxsackie este alt exemplu de virus care determină afecțiuni relativ benigne la adult, dar leziuni extrem de grave, chiar mortale, la nou-născut. Contaminarea se face de obicei postnatal. Perioada de incubație este de 2—4 zile. Contaminarea transplacentară este rară.

Boala debutează între a 3-a și a 8-a zi de viață, prin febră, coriză, anorexie, diaree. După 2—7 zile de liniște aparentă se instalează faza a doua, foarte zgomotoasă, realizînd frecvent un tablou de meningoencefalo-hepatomiocardită.

Scanned with OKEN Scanner

Pe un fond de alterare a stării generale, cu febră, vărsături şi erupţii (rashuri, purpură), apar trei categorii de manifestări clinice importante :

— *cardiace :* miocardită de tip Fiedler, tradusă prin tahicardie (alura ventriculară peste 200/minut), asurzire de zgomote cardiace, cardiomegalie, hepatomegalie, edeme şi insuficienţă respiratorie. Pe ECG apar tulburări de repolarizare (modificări ale segmentului ST, aplatizare a undei T) ;

— *neurologice :* meningoencefalită, cu febră, convulsii, tulburări de tonus, semne oculare (strabism, nistagmus), bombarea fontanelei anterioare.

În lcr apare pleiocitoză cu limfocite, hiperalbuminorahie ;

— *hepatice :* icter, hepatomegalie, splenomegalie, sindrom hemoragic prin tulburări de coagulare.

Evoluţia este de obicei letală prin encefalită şi insuficienţă cardiacă. În epidemii se citează şi cazuri vindecabile.

Anatomopatologic se decelează alterări pluriviscerale, cu predominanţa leziunilor miocardice. La nivelul ficatului sînt notate necroze celulare extensive.

Izolarea virusului se încearcă din exsudatul faringian, fecale, sînge lcr, iar după aceea, din fragmente de organe, în special miocard. Frecvent este în cauză virusul Coxsackie B — serotipurile 3, 4 şi 5. Reacţiile serologice pot evidenţia creşterea anticorpilor neutralizanţi sau fixatori de complement. Cu valoare în diagnostic sînt : prezenţa de anticorpi specifici IgM şi izolarea virusului din ficat.

5.2.5. HEPATITA DIN RUBEOLA CONGENITALĂ

Participarea hepatică este frecventă în rubeola congenitală. Hepatomegalia este constantă. În 1/4 din cazuri se asociază icter. Icterul, cînd apare, este precoce şi persistă mai multe săptămîni. Uneori are caracter colestatic tranzitoriu. Hepatomegalia, de asemenea precoce, persistă cîteva luni. Splenomegalia este frecventă.

Biologic, pe prim plan apare *sindromul de retenţie biliară,* adeseori precoce şi important : hiperbilirubinemie mixtă, cu predominanţă netă a fracţiunii conjugate ; retenţie de colesterol şi lipide totale.

Testele inflamatorii pozitive, precoce şi persistente (chiar peste 10—12 luni) ar putea constitui un element de diagnostic. Transaminazele sînt crescute. Probele de insuficienţă hepatocelulară sînt moderat alterate.

La *examenul anatomopatologic* se evidenţiază un important infiltrat limfoplasmocitar în spaţiile porte şi frecvente focare hematopoietice.

Evoluţia este prelungită.

Diagnosticul hepatitei rubeolice este evocat de asocierea simptomelor clinice şi biologice de hepatită cu : malformaţii (cardiace, oculare, neurologice) ; semne de rubeolă congenitală acută : hematologice (anemie hemolitică sau hipoplastică, trombocitopenie), osoase.

Etiologia este confirmată de : reacţiile serologice specifice (neutralizare, hemaglutinoinhibare), efectuate la mamă şi la copil în dinamică (cel puţin două probe), ele pot fi negative la copil; izolarea virusului din lcr, urină, secreţii faringiene şi nazale sau din biopunctatul hepatic.

Cu valoare în diagnostic sînt : demonstrarea virusului în ficat prin imunofluorescenţă şi prezenţa de anticorpi specifici IgM pentru virusul rubeolic

Scanned with OKEN Scanner

5.2.6. ALTE HEPATITE VIRALE

Hepatita din mononucleoza infecțioasă, produsă de virusul Epstein-Barr, a fost descrisă la nou-născut și la sugar. Pe plan clinic prezintă tablou de hepatită colestatică neonatală.

Hepatita produsă de virusul varicelos este excepțională la nou-născut, acesta fiind protejat aproape totdeauna de anticorpii transmiși de la mamă.

Hepatita din vaccină este de asemenea excepțională.

Diagnosticul este evocat de noțiunea epidemiologică și precizat serologic și prin izolarea virusului cauzal.

5.2.7. TRATAMENTUL HEPATITELOR VIRALE

Deși s-au încercat o serie de droguri antivirale (vidarabina, acyclovirul), despre un tratament etiologic eficace încă nu se poate vorbi în practică. De aceea, tratamentul nou-născutului și sugarului cu hepatită virală este simptomatic și patogenetic, avînd ca scop susținerea organismului și în special a funcțiilor hepatice și reechilibrarea generală. Tratamentul trebuie individualizat, în funcție de forma evolutivă și de tulburările care s-au produs și orientat pe toată durata aplicării sale de un bilanț clinic și biologic în dinamică.

F o r m a s i m p l ă. Trebuie în primul rînd asigurat un echilibru hidroelectrolitic și proteic, în ciuda tulburărilor digestive și ale funcției hepatice. Aportul nutrițional, pe cale orală cînd este posibil, parenteral cînd este nevoie, va asigura un coeficient energetic de cel puțin 100 kcalorii/kg pe 24 ore, în special din glucide și lipide. Rația protidică nu trebuie să depășească 3 g/kg/24 ore, pentru a evita hiperamoniemia ; trebuie să se evite un exces de metionină și fenilalanină. Trebuie asigurat un aport parenteral de vitamine, în special vitamina D și vitamina K, a căror absorbție intestinală este în mod deosebit tulburată, cu repercusiuni biologice importante. Se recomandă combaterea colestazei prin administrare de substanțe cu acțiune coleretică : sorbitol, colestiramină, acid orotic. Este contraindicată corticoterapia.

F o r m a s u p r a a c u t ă. Nici o măsură terapeutică nu poate fi considerată eficace în prezent în fața unei hepatite virale supraacute neonatale : gamaglobuline specifice anti-HBs, plasmafereza, exsanguinotransfuzii repetate, corticoizi în doze masive, alfa-dopa, circulație încrucișată cu ficat de animal, hemofiltrare pe cărbune activat. Apariția unui sindrom hemoragic clinic impune administrarea de transfuzii de sînge proaspăt sau de plasmă proaspătă congelată, în doză de 20 ml/kg. Se contraindică fracțiunile hemostatice concentrate (PPSB) deoarece agravează CID, cînd aceasta este prezentă. Pentru aceeași rațiune, la plasma proaspătă, cînd este nevoie să fie utilizată, se asociază mici cantități de heparină (1 mg/100 ml sînge sau 2 mg la 100 ml plasmă). Restricția de sodiu și administrarea de spironolactonă sînt utile în caz de ascită. Vor fi utilizați toți factorii ce pot frîna hipercatabolismul protidic : dezinfecție intestinală prin antibiotice, evacuarea sîngelui din tubul digestiv, oprirea aportului proteic, aport caloric controlat (80—100 kcalorii pe kg și 24 ore) sub formă de glucide și lipide. Se va preveni sau corecta colapsul cardiovascular, se va controla aportul de lichide și electroliți, se va recurge la nevoie la ventilație asistată, se va combate edemul cerebral acut.

Cercetarea atentă a complicațiilor infecțioase trebuie să fie zilnică, întrucît suprainfecțiile constituie cauza cea mai frecventă de exitus. Antibioticele

Scanned with OKEN Scanner

nu vor fi utilizate preventiv ; ele sînt justificate doar în prezența unei complicații infecțioase și sub controlul rezultatelor prelevărilor bacteriologice, efectuate la 2—3 zile, în diverse produse patologice.

Formele colestatice. Particularitatea tratamentului acestor forme constă în faptul că vizează în primul rînd colestaza, care poate deveni completă și definitivă, și că are deseori valoare diagnostică, anume în cazurile în care diferențierea de colestazele mecanice propriu-zise este dificilă.

În acest scop se recomandă prednisonul, în doză de 2 mg/kg/zi, asociat cu coleretice de tipul colestiraminei, acidului orotic și sorbitolului. Efectul coleretic al corticoizilor este remarcabil ; se mai adaugă și efectul său de prevenire a evoluției inflamatorii atreziante la nivelul căilor biliare intrahepatice.

Corticoterapia se va iniția după 2—3 săptămîni de evoluție colestatică și se va urmări eficiența sa timp de 1 lună, sub protecție de antibiotice. În caz de nereușită, se poate încerca drenaj biliar prin tubaj duodenal sau, la nevoie, drenaj biliar extern, care va fi menținut pînă la reluarea colerezei.

5.2.8. MĂSURI PROFILACTICE ÎN HEPATITELE VIRALE

Acestea sînt în prezent bine codificate în hepatita cu virus B. Transmiterea virusului HB, în special intra și postnatal face necesară instituirea unui tratament preventiv eficace la nou-născutul unei mame purtătoare de virus. Prevenția este impusă de riscul crescut al nou-născutului infectat cu VHB de a deveni purtător cronic ; riscul variază de la 25—50% (în unele studii efectuate în țări cu endemie mică) pînă la 80—85%, dacă infecția a avut loc înainte de vîrsta de 6 luni (Schweitzer, 1973).

Transmiterea VHB la nou-născut se poate realiza în două situații: hepatită acută în cursul sarcinii și mamă purtătoare cronică.

Hepatită acută în cursul sarcinii. Nu există nici o probă de transmitere transplacentară a VHB și, dacă hepatita mamei s-a vindecat în momentul nașterii, nu există nici un risc pentru nou-născut.

Riscul pentru nou-născut depinde de stadiul evolutiv al hepatitei la mama sa ; dacă mama a făcut o hepatită acută în cursul trimestrului al treilea al sarcinii, nou-născutul are un risc de 60—70% de a fi infectat în următoarele 2—3 luni de viață. Este indispensabil de a se cunoaște markerii serologici ai mamei în momentul nașterii. Prezența de anticorpi anti-HB_s traduce vindecarea hepatitei și în acest caz nu este necesară nici o măsură terapeutică la copil. Prezența de Ag HB_s și cu atît mai mult de Ag HB_e indică un risc crescut al transmiterii infecției. În această situație este necesar să se administreze copilului Ig anti-HB_s specifice, imediat după naștere, în doză de 200 u.i. (2 ml din preparatul CDTS) ; doza se repetă după 1 lună, dacă mama este Ag HB_e+.

După aceasta sînt posibile două atitudini (Brossard, 1982) : fie imunizarea activă a nou-născutului prin vaccinare, care constă în administrarea a 3 doze de vaccin Hévac B (de 5 μg antigen) la o lună interval, cu rapel la 1 an ; fie supravegherea serologică a mamei la 3 luni interval și o nouă administrare de imunoglobuline la sugar, apoi vaccinare, dacă mama devine secundar purtătoare cronică. Această ultimă atitudine nu va fi luată în discuție

Scanned with OKEN Scanner

decît în condițiile în care se poate urmări corect mama și sugarul ; ea se bazează pe faptul că hepatita mamei se poate vindeca complet și mama nu va mai fi contagioasă în lunile care urmează nașterii.

Mama purtătoare cronică. Orice femeie care este purtătoare cronică de Ag HB_s poate contamina copilul său la naștere ; acest risc este estimat la aproximativ 20% dacă mama este Ag HB_s + și de 90—100% dacă ea prezintă Ag HB_s + și Ag HB_e +. Riscul pentru nou-născutul infectat de a deveni purtător cronic este acela descris mai sus. Prevenția depinde în acest caz de depistarea femeilor purtătoare cronice de Ag HB_s în cursul sarcinii. Într-un studiu epidemiologic efectuat în Franța pe 6 600 femei din regiunea pariziană s-a stabilit că frecvența purtătoarelor cronice de Ag HB_s este de 2,3%, cu variații în diverse maternități între 0,8—2,77% ; din acest studiu rezultă că în fiecare an se nasc în Franța 8 000—10 000 copii care riscă de a fi infectați și care necesită deci o prevenție activă. Prevenția se bazează pe imunizarea pasivă și activă a nou-născutului prin administrarea intramusculară de imunoglobuline specifice, imediat după naștere, în doză de 200 u.i. (2 ml din preparatul CDTS), la care se asociază, în primele zile de viață, prima doză de vaccin Hévac B. În continuare, la vîrsta de o lună se administrează a doua doză de vaccin Hévac B asociată cu a doua injecție de imunoglobuline specifice, dacă mama este Ag HB_e + și/sau dacă copilul este prematur. La vîrsta de 2 luni se administrează a treia injecție de vaccin Hévac B, iar după 1 an se face injecția rappel de vaccin.

Se indică un control serologic la vîrsta de 6 luni, mai ales la copiii mamelor Ag HB_e +.

Ca măsuri igienice ce trebuie respectate de toate femeile Ag HB_s + se recomandă : precauții în cursul recoltării de sînge, decontaminarea lenjeriei și a cearșafurilor. Alăptarea maternă, ca și conviețuirea mamă-copil, nu este contraindicată, în condițiile în care de la naștere copilul a primit imunoglobuline specifice. De asemenea, trebuie luat în considerație și mediul familial, fiind prudent de a se propune vaccinarea soțului (dacă este receptiv), ca și a copiilor ce trăiesc în focar. Această atitudine preventivă și-a făcut proba eficacității în cursul urmării copiilor la vîrsta de 6 luni (cu o rată de eșec de numai 1,5%). Precocitatea administrării de imunoglobuline specifice pare să fie un factor decisiv și demonstrează clar necesitatea depistării femeilor purtătoare cronice de Ag HB_s, înainte de a naște.

Scanned with OKEN Scanner

6. Hepatitele acute ale copilului

6.1. HEPATITELE ACUTE VIRALE A, B, D (CU ANTIGEN DELTA), C (NANB POSTTRANSFUZIONALĂ), E (NANB DE TIP ENTERAL)

În ultimii ani au fost înregistrate o serie de progrese importante în cunoaşterea multora dintre aspectele infecţiilor produse de virusurile hepatitice (tabelul 11) şi care pot fi sintetizate astfel (W. F. Balistreri, 1988):

- definirea structurii moleculare a virusurilor hepatitice „clasice" (virusul A şi virusul B) şi identificarea unor markeri corespunzători care să facă posibil diagnosticul precis;
- elucidarea unor noi forme de hepatită (hepatita cu agentul delta şi forma epidemică de hepatită non A — non B, denumită curent hepatita epidemică non A);
- realizarea unor studii epidemiologice ample care au precizat incidenţa diferitelor forme de hepatită, în special pentru grupurile de populaţie cu risc crescut (unităţi spitaliceşti, unităţi de ocrotire a copiilor handicapaţi neuropsihic ş.a.);
- instituirea unor teste (*surrogate testing*) menite să scadă frecvenţa hepatitei posttransfuzionale „C" (non A — non B);
- oprirea difuziunii virusurilor hepatotrope în rîndul populaţiei sănătoase prin imunoprofilaxie;
- dezvoltarea unui nou vaccin pentru profilaxia hepatitei B utilizînd tehnica recombinării ADN;
- dezvoltarea unui vaccin pentru profilaxia hepatitei A.

TABELUL 11

Formele actualmente cunoscute de hepatite virale acute
(W. F. Balistreri, 1988)

I. *Hepatite acute virale*	
1. Tipul A	— determinată de virusul hepatitic A, un virus ARN de 27 nm
2. Tipul B	— determinată de virusul hepatitic B, un virus ADN de 42 nm, prevăzut cu o dublă anvelopă
3. Tipul D	— (delta) — determinată de virusul hepatitic delta, un virus defectiv de 25—37 nm constînd dintr-o nucleoproteină ARN şi care nu se găseşte decît în asociere cu VHB (virusul hepatitic B)
4. Hepatita non A — non B posttransfuzională	(parenterală, forma clasică de hepatită non A — non B), determinată de cel puţin două virusuri diferite (deseori desemnate nediscriminat ca virus al hepatitei C)
5. Hepatita non A — non B epidemică	sau hepatita E (denumită şi hepatita non A sau forma enterică de hepatită non A); se datoreşte unui picornavirus similar VHA (virusului hepatitic A).

Scanned with OKEN Scanner

6.1.1. HEPATITA A

Definiție. Hepatita tip A este o hepatită difuză, endemo-epidemică, frecventă, produsă de virusul hepatitei A (VHA), transmisă aproape exclusiv pe cale digestivă, cu evoluție de cele mai multe ori benignă și care nu cronicizează.

Ca sinonime se cunoaște sub denumiri, folosite în trecut, ca : hepatită epidemică, hepatită infecțioasă, boală Botkin, hepatită cu incubație scurtă, hepatită produsă de virusul MS-1.

Incidență epidemiologie. Incidența maximă a bolii este la copil și adolescent. Incidența generală este foarte greu de stabilit, deoarece infecțiile inaparente sînt de 20—30 de ori mai frecvente decît îmbolnăvirile manifeste. Hepatita tip A survine în mici epidemii, în special școlare, cu frecvență maximă între septembrie și mai. Izvorul de infecție este bolnavul clinic sau inaparent care excretă VHA în fecale. Prin inocularea virusului MS-1 la voluntari s-a constatat că excreția virusului în fecale începe cu 2—3 săptămîni înaintea apariției icterului și se termină după aproximativ 8 zile de la debutul icterului. Viremia debutează în același timp, dar nu persistă mai mult de 3 zile după apariția icterului. Contagiozitatea bolii începe deci din ultimele 7—14 zile de incubație și durează aproximativ 3 săptămîni de la debutul clinic. Nu se cunoaște existența de purtători cronici. Excepțional infecția poate fi transmisă de la cimpanzei.

Calea de transmitere este fecal-orală, de obicei prin contact direct și susținut ; mai rar, virusul poate fi transmis și indirect, prin intermediul alimentelor sau al apei contaminate.

Toate persoanele care nu au făcut boala sînt receptive ; boala conferă imunitate definitivă.

Etiologie. VHA este clasificat în rîndul picornavirusurilor, fiind foarte asemănătoare enterovirusurilor ; virusul este sferic, măsoară 27 nm, are simetrie cubică, conține ARN, nu are înveliș. La microscopul electronic, virusul apare în fecale sau în citoplasma hepatocitelor sub forma unor particule sferice, pline sau goale, aglutinabile cu seruri specifice. Virusul a putut fi transmis la unele maimuțe (marmoset, cimpanzeu), plecînd de la serul subiecților cu hepatită A sau de la filtratul scaunelor acestor subiecți. Recent a fost cultivat pe culturi celulare.

VHA posedă un singur antigen (Ag HA) care determină apariția de anticorpi specifici (anti-HA), care sub formă de Ig G persistă toată viața, găsindu-se în gamaglobulinele standard preparate din seruri recoltate de la mai mulți donatori.

Virusul are caracteristici fizice, chimice și biologice similare enterovirusurilor, fiind mai termorezistent decît alte virusuri ; este inactivat prin fierbere 15 minute, prin formol, clorinare, raze ultraviolete. Eliminarea virusului în scaune începe cu 1—2 săptămîni înainte de apariția primelor manifestări clinice. La începutul bolii Ag HA se găsește la 50% din bolnavi în fecale, o săptămînă mai tîrziu numai la 25% și în săptămîna a 3-a doar la 5—10%.

Patogenie. VHA se replică în reticulul endoplasmic al hepatocitelor, dar nu pare să fie citopatogen. Necroza hepatică maximă nu coincide cu vîrful replicării virale intrahepatocitare. Este foarte probabil ca lezarea hepatocitelor să fie determinată de imunitatea mediată celular care rejectează celu-

Scanned with OKEN Scanner

lele infectate, ca şi în hepatita tip B. Infecţia este autolimitată ; nu există infecţie persistentă sau cronică şi nici evoluţie spre cronicizare prin mecanism imunologic.

Tablou clinic. În general, hepatita tip A se caracterizează prin o evoluţie benignă, comparativ cu tipurile B şi non A — non B. Ca tip de descriere a tabloului clinic se ia forma comună de hepatită tip A, care nu este cea mai frecvent întîlnită, ci cea mai frecvent diagnosticată. *Incubaţia* este de 3—7 săptămîni, cu o medie de 4 săptămîni. *Faza preicterică,* datorită probabil complexelor imune circulante, debutează relativ brusc cu un sindrom infecţios cu febră moderată de cîteva zile, asociată cu astenie, mialgii, cefalee, inapetenţă, greaţă, vărsături, balonări, dureri abdominale moderate cu localizare, cu precădere, în hipocondrul drept. Uneori debutul realizează un aspect pseudogripal cu catar nazofaringian discret, mialgii, astenie şi mai rar un aspect de boala serului cu erupţie urticariană, artralgii (tabelul 12). Către sfîrşitul perioadei preicterice, care durează 1—3 săptămîni, urina devine hipercromă iar scaunele se decolorează. *Faza icterică* se caracterizează prin instalarea icterului, însoţită de atenuarea simptomatologiei din faza precedentă. La examenul obiectiv se constată o hepatomegalie moderată, mai rar o uşoară splenomegalie şi adenopatii cervicale. După 1—3 săptămîni icterul şi celelalte simptome regresează şi dispar. *Faza posticterică,* de recuperare, durează de obicei 1—2 săptămîni şi se caracterizează prin persistenţa unei astenii, a unei uşoare hepato-

TABELUL 12

Frecvenţa manifestărilor clinice în hepatită cu virus A la copil şi la adult
(W. F. Balistreri, 1988)

Semne clinice	Copii 2–5 ani (%)	Adulţi 18–25 ani (%)
Greaţă, vărsături	65	26
Icter	65	88
Urini hipercrome	58	68
Scaune decolorate	58	58
Diaree	58	18
Dureri abdominale	48	37
Astenie, curbatură	48	63
Febră, frison	41	32
Anorexie	41	42
Mialgii, artralgii	6	30

megalii şi a unor anomalii biochimice. Uneori, apare sindromul posthepatitic, constituit din tulburări dispeptice, dureri în hipocondrul drept, astenie, manifestări neurovegetative, fără semne clinice obiective şi de laborator.

Examene de laborator. Creşterea aminotransferazelor (transaminazele) cu precădere a alaninaminotransferazei (transaminaza glutamic piruvică) la valori de 10—100 ori mai mari decît cele normale este cea mai utilă pentru diagnostic. Bilirubinemia totală rar depăşeşte 20 mg/dl şi este preponderent conjugată. Fosfataza alcalină este moderat crescută. Electroforeza proteinelor serice indică doar o creştere moderată a gamaglobulinelor. VSH este normală. Deseori apare o uşoară leucopenie cu limfomonocitoză relativă, uneori pre-

Scanned with OKEN Scanner

zența de virocite. O concentrație de protrombină mai mică de 40 și mai ales de 20% este de prognostic rezervat (anunță uneori o evoluție spre insuficiență hepatică).

Examenul morfopatologic. Aspectul histopatologic al hepatitei tip A este similar cu cel din hepatita tip B și constă în asocierea leziunilor de necroză hepatocitară cu leziuni inflamatorii și regenerative, mai rar cu colestază și niciodată cu steatoză (fig. 34, 35). Necroza este deseori difuză, mai accentuată centrolobular, mai rar, necroza este focală. Foarte rar este întîlnită necroza în punți porto-portale sau porto-centrolobulare și necroza confluentă cu colaps trabecular și alterarea rețelei de reticulină. Leziunile celulelor hepatice constau din balonizare, uneori din ratatinare și producere de corpi citoplasmatici acidofili Councilmen. Leziunile inflamatorii constau din infiltrate cu celule mononucleare, rare polimorfonucleare neutrofile și eozinofile, cu predominanță în spațiile porte, dar și intralobular difuz. Celulele Kupffer sînt tumefiate. Regenerarea hepatocitară, cu apariția de celule multinucleate, începe precoce. Rar se constată colestază sub formă de depozite de pigmenți biliari în citplasmă, canalicule biliare dilatate, trombi biliari.

Forme clinice. La copil sînt mai frecvente : *formele subclinice*, depistate prin teste biochimice efectuate întîmplător sau la contacți ; *formele anicterice*, care prezintă doar manifestările perioadei preicterice, acestea fiind mai atenuate și cu o durată mai scurtă (diagnosticul se face prin investigații biochimice). *Hepatita acută persistentă* se caracterizează prin persistența hipertransaminazemiei și a modificărilor histologice pe o perioadă de săptămîni sau luni. *Hepatita acută prelungită* se caracterizează prin extinderea pe o durată de cîteva luni a manifestărilor clinice, biochimice și histopatologice din perioada acută. *Hepatita acută colestatică* se traduce prin icter și semne biochimice de colestază.

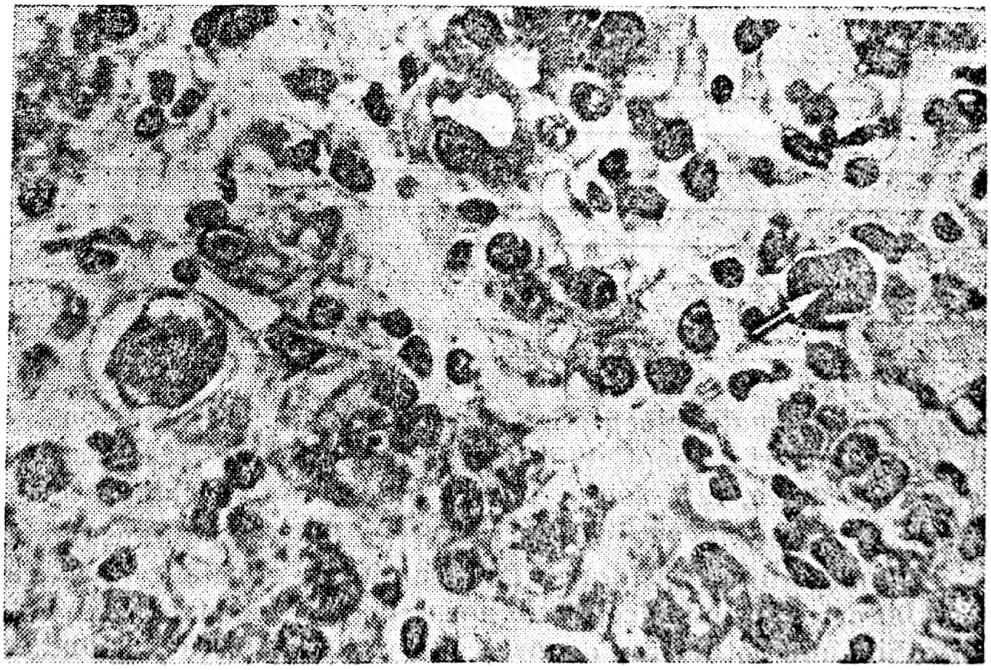


Fig. 34 — Hepatită acută tip A, forma comună. HE × 830. Dezorganizarea traveelor hepatice, clarefierea, balonizarea și necroza hepatocitelor. Se evidențiază un hepatocit în necroză acidofilă.

Scanned with OKEN Scanner

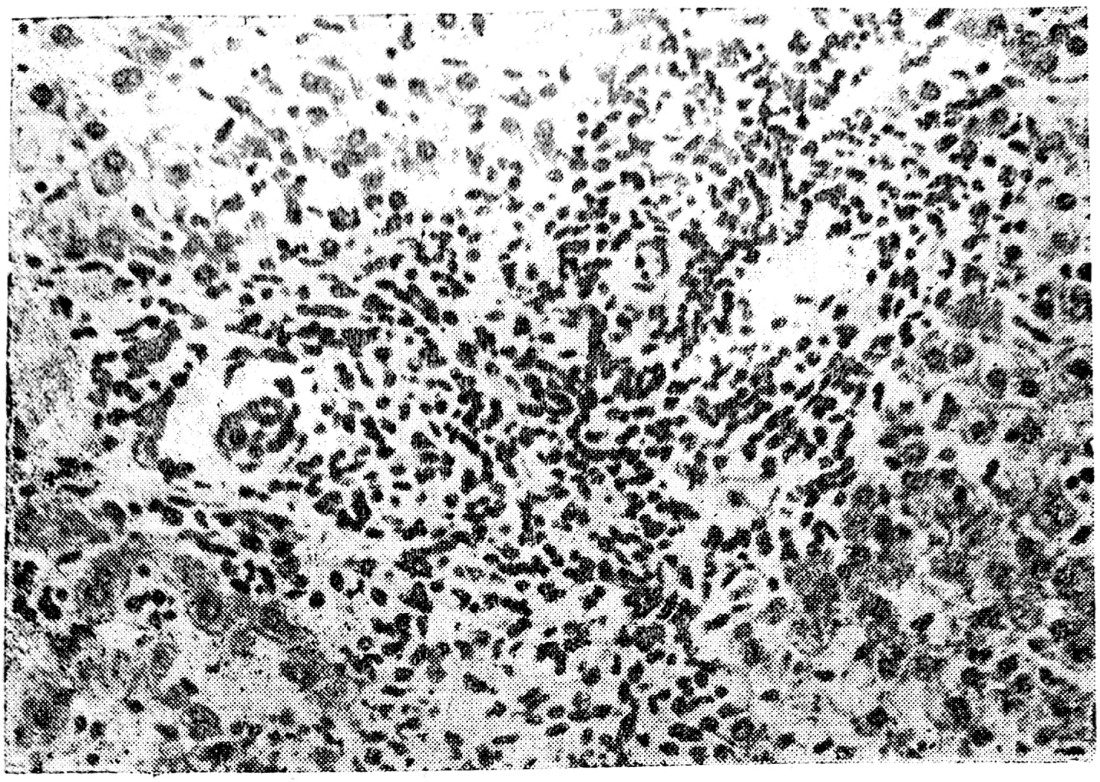


Fig. 35 — Hepatită acută tip A, formă comună. HE × 185. Același caz din fig. 34. Infiltrat inflamator cu celule mononucleare într-un spațiu port.

Hiperbilirubinemia posthepatitică se caracterizează prin persistența unei ușoare hiperbilirubinemii neconjugate; este considerată de unii autori ca o formă ușoară a colemiei familiale Gilbert.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv al hepatitei tip A se bazează pe: datele epidemiologice, prezența unui sindrom hepatitic (clinic și de laborator), lipsa în serul sanguin a Ag HB, evoluția benignă autolimitată.

Diagnosticul etiologic precis este posibil doar în puține centre specializate; în mod curent el este inutil. Prin imunomicroscopie electronică se poate evidenția virusul în ficat, bilă sau fecale timp de aproximativ o săptămînă de la debutul icterului. Anticorpii anti-HA apar în ser concomitent cu creșterea transaminazelor; titrul lor crește atingînd un maxim după 3—5 luni și persistă la un titru mai scăzut toată viața. Diagnosticul de hepatită A este sprijinit de o creștere în dinamică a titrului de 4 ori prin tehnica radioimună, dar mai ales de prezența Ig M specifice, care apar precoce și persistă doar 2—3 luni, față de Ig G care persistă indefinit (fig. 36). Prezența în fecale a Ag HA confirmă diagnosticul de hepatită A, dar absența sa nu exclude diagnosticul.

Diagnosticul diferențial se face cu alte hepatite acute infecțioase: hepatita tip B, mononucleoza infecțioasă, hepatita din leptospiroze, febra Q etc.

Scanned with OKEN Scanner

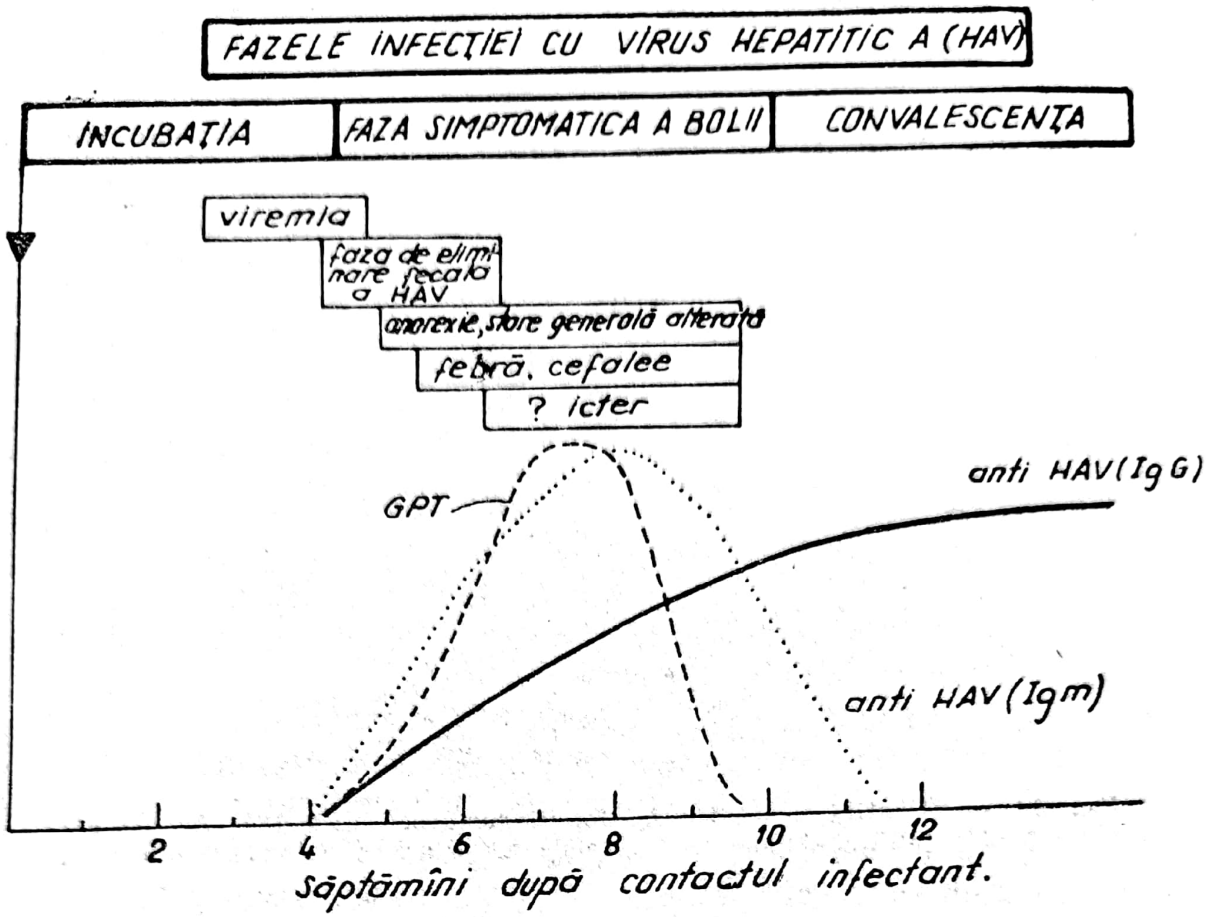


Fig. 36 — Evoluția tipică a hepatitei acute tip A. În faza de incubație există o scurtă fază de viremie. Durata excreției digestive a VHA depășește faza prodromală și continuă în prima parte a fazei simptomatice a bolii. Icterul poate apare pînă la 6 săptămîni după expunere, dar nu apare în toate cazurile. Creșterea transaminazelor precede de asemenea debutul clinic și persistă dincolo de momentul revenirii la normal a bilirubinei. Anti-VHA devin detectabili precoce în faza simptomatică a bolii. Răspunsul imun inițial se traduce prin apariția de anti-VH tip IgM care ating maximum-ul la scurt timp după debutul simptomelor și apoi scad progresiv. După acest moment are loc creșterea progresivă a anti-VHA din clasa IgG care ating nivelul maxim după derularea fazei simptomatice și persistă indefinit.

De asemenea diagnosticul diferențial al hepatitei tip A se va face cu hepatitele toxice, hepatitele reactive nespecifice, precum și cu episoadele de acutizare ale unor hepatite cronice agresive.

Evoluție. Complicații. Hepatita tip A are o evoluție benignă, aproape totdeauna spre vindecare. Recrudescențele (reluări ale manifestărilor bolii la cîteva zile după vindecare) sau recăderile (reluări ale bolii după săptămîni sau luni), sînt rare. Nu se realizează evoluții spre cronicizare. Complicațiile sînt rare: hiperbilirubinemie neconjugată posthepatitică, diskinezii duodenobiliare, anemie aplastică.

Prognostic. Hepatita tip A are un prognostic benign. Vindecarea completă, clinică și biochimică, se produce în peste 90% din cazuri în 2—4 luni, mai lent în restul cazurilor și niciodată spre cronicizare. Letalitatea este în jur de 1‰, în comă hepatică profundă în 75—80%, iar în anemia aplastică în 100%.

Profilaxie. Măsurile de igienă pentru suprimarea căii fecale-orale au eficiență în condițiile în care sînt riguros aplicate. Profilaxia pasivă cu gamaglobuline standard, aplicată în primele 2 săptămîni după contact și în doză corectă (0,02 ml/kg, aproximativ 1 ml la copil) previne apariția bolii clinice în circa 90% din cazuri. De obicei ea nu împiedică infecția inaparentă sau subclinică, ci doar o atenuează, determinînd o imunitate pasivă-activă care durează multe luni. Profilaxia activă prin vaccinare este de perspectivă apropiată, dată fiind recenta cultivare a VHA pe culturi celulare.

Tratament. Repausul la pat constituie un mijloc importart în terapia hepatitei acute, mai ales în faza de instalare a bolii și un mijloc util în toată perioada activă a acesteia. Repausul la pat poate proteja de o evoluție prelungită, cu recăderi ori agravări și trebuie continuat toată perioada acută a bolii (cît timp ficatul este mărit, icterul prezent și testele de citoliză pozitive). În formele ușoare și comune de boală, durata perioadei de repaus poate fi scurtată. Durata repausului va fi apreciată în fiecare caz, în funcție de forma clinică și de evoluție. Reluarea activității fizice și a deplasărilor se va face treptat.

Regimul dietetic se adaptează apetitului și evoluției digestive, fiind excluse doar alimentele greu digestibile și cele nedorite de bolnav. Alimentația va fi echilibrată și pe cît posibil bogată caloric și proteinic. Perfuziile cu glucoză 5—10% vor fi rezervate cazurilor cu intoleranță digestivă.

Greața și vărsăturile se tratează cu metoclopramid. Corticosteroizii sînt indicați în cazul formelor colestatice, în condițiile unei stări generale alterate, greață și vărsături accentuate ; se indică prednison 1 mg/kg/zi pe o durată de 7—10 zile (unii recomandă tratament discontinuu o dată la 2 zile, într-o priză unică dimineața la orele 9—10). Glucoza, vitaminele, aminoacizii, hepatotropele nu influențează favorabil evoluția bolii.

Hepatita fulminantă sau supraacută, foarte rară în evoluția hepatitei tip A, poate beneficia de o terapie de menținere în viață a copilului bolnav pe o perioadă de mai multe zile, pînă la regenerarea rapidă a țesutului hepatic.

Aplazia medulară, complicație de asemenea foarte rară a hepatitei de tip A, cu prognostic extrem de grav, are în majoritatea cazurilor o evoluție spre deces prin hemoragii și/sau suprainfecții. Efectul androgenilor și, mai recent, a grefei de măduvă osoasă este greu de apreciat.

6.1.2. HEPATITA B

Sinonime : hepatita serică, hepatita de seringă, hepatita cu incubație lungă, hepatita posttransfuzională, hepatita cu virusul MS-2. Aceste denumiri nu mai sînt utilizate în prezent.

Definiție. Hepatita tip B este o hepatită difuză, endemo-epidemică, foarte frecventă, produsă de VHB, transmisă parenteral sau neparenteral, uneori cu tendință la persistență a infecției și cronicizare.

Incidență, epidemiologie. Incidența hepatitei tip B este crescută ; 20—40% din populația adultă a trecut prin infecție, deseori prin forma sa subclinică, care este de aproximativ de 10 ori mai frecventă decît boala manifestă. Izvorul de infecție este bolnavul acut sau cronic și purtătorul.

Scanned with OKEN Scanner

Transmiterea hepatitei B se face pe cale parenterală sau neparenterală ; s-a demonstrat că virusurile suşei MS-2 induc în mod regulat o hepatită B, chiar administrate pe cale orală, cu condiţia să se ingere o cantitate de 5 ori mai mare ca doza normal infectantă pe cale parenterală. Posibilitatea unei transmisiuni pe cale neparenterală este confirmată şi prin numărul mare de cadre medicale şi paramedicale contaminate în mediul spitalicesc sau industrial, fără antecedente de infecţii parenterale ; aceeaşi situaţie se constată şi în cazurile apărute în cadrul unei familii. Cu toate acestea calea parenterală rămîne preponderentă. Toate fracţiunile sîngelui pot conţine virusul B, cu excepţia albuminei şi gamaglobulinelor. Contaminarea poate de asemenea să fie secundară unei inoculări cu instrumente contaminate (ace, vaccinări, instrumentar stomatologic). Virusul B este prezent şi în variate secreţii ale corpului : salivă, spermă, secreţie vaginală, care servesc ca vehicul transmiterii interumane a virusului prin contact strîns. Virusul B nu se elimină prin tubul digestiv şi de aceea transmiterea digestivă a hepatitei B nu este practic posibilă. De asemenea, nu există dovezi pentru o transmitere aerogenă. Transmiterea prin ţînţari care conţin VHB din sîngele supt nu a fost demonstrată.

În ariile de endemie ridicată pentru infecţia cu VHB se consideră că principala cale de difuziune a stării de purtător o constituie transmiterea de la mamele purtătoare asimptomatice de Ag HB_s la făt şi că factorii care determină ca produsul de concepţie să devină el însuşi Ag HB_s pozitiv sînt următorii : titrul matern al Ag HB_s, pozitivitatea Ag HB_s la mamă, pozitivitatea ADN-ului specific sau activitatea ADN-polimerazei (marker al replicării virale) în serul matern, pozitivitatea Ag HB_s în sîngele din cordonul ombilical, pozitivitatea Ag HB_s la gemeni.

Aproximativ 40—60% dintre nou-născuţii a căror mame au avut hepatită B în ultimul trimestru de sarcină vor face, la rîndul lor, hepatită B. Conceptul actual este acela că transmiterea virusului se face nu transplacentar (sau în orice caz în mică măsură transplacentar, deci antenatal), ci perinatal şi mai ales intranatal. Aceasta, în primul rînd pentru că VHB este un virus ADN de talie prea mare pentru a putea traversa placenta (dacă aceasta este intactă).

Faptul că infecţia neonatală este rară atunci cînd mama face hepatită în primul sau al doilea trimestru de sarcină pledează în acelaşi sens. În plus, chiar şi acei nou-născuţi care vor face hepatită sînt aproape totdeauna seronegativi în momentul naşterii, ei devenind seropozitivi pentru markerii de infecţie (în primul rînd Ag HB_s) după un interval liber de 2—4 luni, ceea ce demonstrează că infecţia a avut loc în chiar momentul naşterii. În sfîrşit, unul dintre cele mai importante contraargumente ale infecţiei transplacentare constă în absenţa sistematică a anti-HB_c IgM (care sînt markeri ai infecţiei acute), în momentul naşterii, la copiii ale căror mame sînt Ag HB_s pozitive. Pentru cazul gravidelor Ag HB_s pozitive riscul de transmitere a infecţiei la nou-născut este de 70—90% în cazul în care şi Ag HB_e este pozitiv şi de numai 10—20% cînd Ag HB_e este absent în serul matern.

Nu par să existe diferenţe privind riscul de transmitere între sugarii alimentaţi artificial şi cei alimentaţi natural; prezenţa Ag HB_s în laptele matern nu înseamnă în mod obligatoriu că acesta este infectat. Totuşi, riscul contaminării plecînd de la o exsudaţie de ser de la nivelul fisurilor mamelonare, a determinat pe unii autori să interzică alăptarea.

Scanned with OKEN Scanner

Starea de purtător (*carrier state*) se definește ca o infecție virală persistentă, cel mai des asociată infecției cu VHB, putînd însă urma uneori unei hepatite NANB. Vîrsta contaminării cu VHB constituie factorul determinant al cronicizării. Pînă la 95% dintre infecțiile care se produc la vîrsta de nounăscut se soldează cu constituirea stării de purtător, în timp ce infecția la copil antrenează o rată de purtători de 20% iar la adult de 10% din cazuri (a se vedea tabelul 15). Vîrsta la care se produce infecția pare a constitui de asemenea un factor esențial și în producerea carcinomului hepatocelular determinat de infecția cu VHB. Astfel, prevalența cancerului hepatic în ariile de endemie ridicată pentru hepatita B, este mai ridicată la subiecții care au contractat infecția cu virus B în primii ani de viață.

Aproximativ 95% dintre purătorii sănătoși de Ag HB_s nu au istoric de hepatită acută virală și sînt diagnosticați prin investigații de rutină. Cei mai mulți dintre purtătorii cronici nu au o afectare hepatică concomitentă sau dacă aceasta există, corespunde unei forme ușoare. Determinarea concomitentă a Ag HB_e ca și a anti-HB_c (IgM/IgG) permite stabilirea activității virale și a stadiului bolii.

Așa numiții purtători cronici „sănătoși" de Ag HB_s sînt, obișnuit, Ag HB_e negativi. La acei dintre purtătorii de Ag HB_s la care există semne de afectare hepatică (cum ar fi creșterea titrului aminotransferazelor) devine necesară explorarea histopatologică prin PHB.

Cei mai mulți dintre adulții care sînt purtători asimptomatici de VHB și la care s-au practicat puncții biopsie hepatice au fost fie normali (36% din cazuri), fie au prezentat leziuni minime nespecifice (47% din cazuri), în timp ce afectările hepatice severe constituie situații de excepție.

Aproximativ 10—15% dintre purtătorii cronici de Ag HB_s pot deveni spontan Ag HB_s negativi. Restul de 85—90% dintre purtătorii cronici prezintă un anumit risc de transmitere a infecției cu VHB, întrucît în prezent nu există nici un mijloc de a neutraliza virusul *in vivo*.

Boala clinică și chiar subclinică lasă imunitate solidă și de durată ; nu există imunitate încrucișată cu alte hepatite virale.

Etiologie. Virusul hepatitei B este clasificat între *hepadnavirusuri* împreună cu alte virusuri hepatice ale unor animale (virusul raței, al sitarului, al veveriței). El conține ADN, simplu sau dublu catenar, este distrus de fierbere, clor și detergenți neionici, dar rezistă la fenol. Virusul are o structură complexă, putînd fi găsit în sînge sub forma sa completă sau sub forma unor componente. Virionul complet, singurul infectant, denumit și particula Dane, este demonstrabil prin microscopie electronică. El este sferic și are un diametru de 42—45 nm. La exterior are un înveliș gros de 7nm format din antigenul superficial (Ag HB_s), denumit anterior antigen Australia, care se găsește și liber în sînge, iar în interior un miez (*core*, nucleocapsidă) cu diametrul de 28 nm, constituind antigenul central (Ag HB_c) care nu se găsește liber în sînge, dar poate fi demonstrat prin imunoflurescență în nucleii hepatocitelor infectate. În miez se găsește și un ADN circular, cu două spirale și o ADN polimerază ce poate fi demonstrată în ser. Între înveliș și miez se află Ag HB_e, cu subdeterminanții 1 și 2, care este o proteină solubilă ce se găsește în sînge numai împreună cu Ag HB_s și mai ales cu particula Dane și este evidențiabil serologic (fig. 37).

În celula hepatică au fost puse în evidență 4 tipuri de antigene Hb : Ag HB_s în citoplasmă și Ag HB_c, Ag HB_e și antigenul delta în nucleu. Ag HB_s,

Scanned with OKEN Scanner

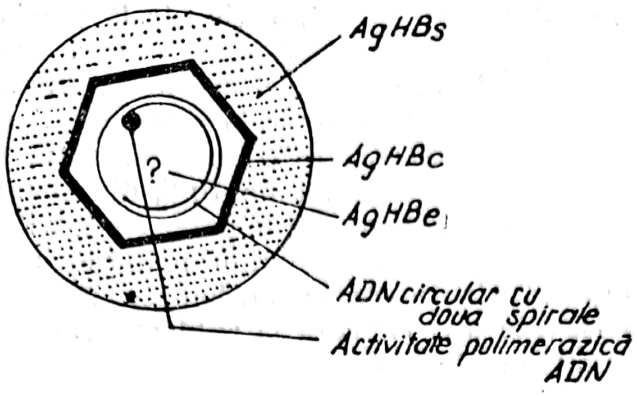


Fig. 37 — Structura schematică a virusului hepatitei B (particula Dane).

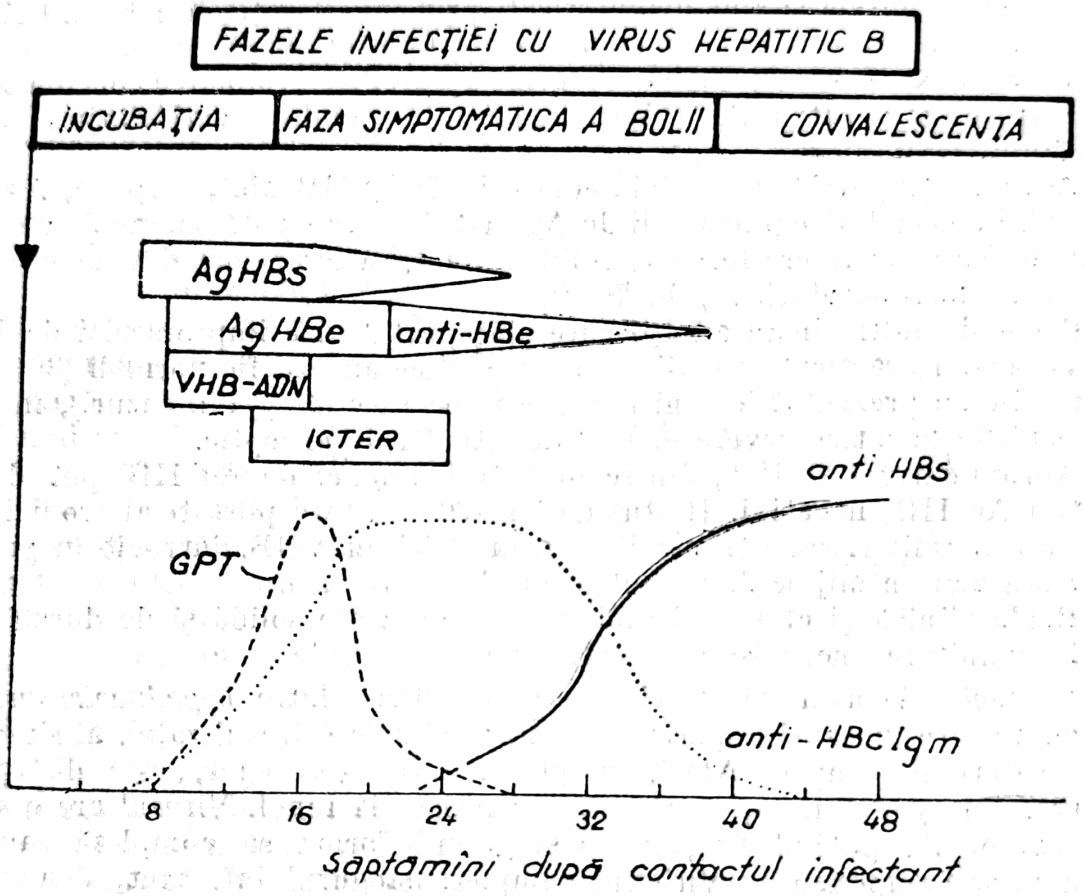


Fig. 38 — Evoluția tipică a hepatitei tip B. După contactul infectant cu VHB (săgeată) markerul serologic cel mai precoce ce poate fi detectat este creșterea Ag HB_s care poate apărea în orice moment în săptămînile 1—10 după contact. VHB—ADN și Ag HB_e apar curînd în ser. Ag HB_s este detectabil în ser timp de 2—8 săptămîni înaintea debutului clinic. Clearance-ul Ag HB_s prin agregare imună cu anti-HB_s are loc în 6—8 luni după infecție. Anti-HB_c care apar imediat înaintea debutului fazei simptomatice a bolii constituie primul marker imunologic produs de gazda infestată, ce poate fi detectat și care traduce infecția. Anti-HB_c tip IgM pot reprezenta singurul marker seric al infecției după clearance-ul Ag HB_s, înaintea apariției anti-Ag HB_s. Anti HB_c nu au efect neutralizant și ca urmare nu sînt anticorpi cu efect protector.

Ag HB_c și Ag HB_e determină în decursul infecției apariția de anticorpi corespunzători: anti-HB_s, anti-HB_c și anti-HB_e cu semnificații complexe (tabelele 13 și 14; a se vedea și tabelul 2 de la cap. 1.6.1.4.).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 13

Nomenclatura și caracteristicile antigenelor și anticorpilor din infecțiile cu virusuri hepatitice
(W. F. Balistreri, 1988)

Definiție		Semnificație
A. *Markeri serologici ai virusului hepatitic A(VHA)*		
Anti-VHA	Anticorpi „totali" (IgM și IgG) cu specificitate anti-VHA	Indică infecția recentă (IgM) sau veche (IgG) Confirmă contagiunea anterioară și imunizarea față de VHA
Anti-VHA (IgM)	Anticorpi IgM cu specificitate anti-VHA	Indică infecția recentă
B. *Markeri serologici ai virusului hepatic B(VHB)*		
Ag HB_s	Antigen de suprafață găsit pe suprafața virusului intact și în serul sanguin sub formă de particule (sferice sau tubulare) neatașate virusului	Indică infecția cu VHB, atît acută cît și cronică
Ag HB_c	Antigen central al virionului intact	Nedetectabil în ser (se găsește numai în hepatocite)
Ag HB_e	Este tot un antigen central al virusului constînd într-o proteină antigenică solubilă, ce rezultă din autoclivarea Ag HB_c	Indică infecția activă cu VHB. Semnifică o infecțiozitate înaltă. Persistența sa timp de 6—8 săptămîni sugerează o stare de purtător cronic sau o hepatită cronică.
Anti-HB_s	Anticorpi anti-AgHB_s cu subclasa IgM (de apariție precoce) și IgG	Indică vindecarea infecției, prezența imunizării și au semnificație protectoare față de VHB
Anti-HBc	Anticorpi totali față de AgHBc	Indică infecția activă (acută sau cronică) cu VH
Anti-HBcIgM	Anticorpi din clasa IgM față de AgHBc	Reprezintă un indicator precoce al infecției acute cu VHB Cresc în faza acută după care dispar. Lipsesc în infecția cronică cu VHB
Anti-HB_e	Anticorpi față de AgHB_e	Seroconversia (trecerea de la serotipul Ag HB_e pozitiv la serotipul anti-HB_e pozitiv) indică vindecarea
C. *Markerii serologici ai virusului hepatic delta (VHD)*		
Anti-VHD	Anticorpi totali față de VHD	Indică expunerea la VHD, subiecții respectivi putînd fi transmițători ai infecției cu VHD
VHD — ARN	Fracțiunea ARN a virusului D (delta)	Prezent în ser

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 14

Markerii serologici ai hepatitei acute virale B
(după Morven S. Edwards, 1988)

Markerul	Simbolul	Semnificaţie
Antigenul de suprafaţă al virusului hepatitic B	Ag HB_s	A fost denumit iniţial „antigen Australia" sau antigenul asociat hepatitei (*hepatitis-associated antigen*). Poate fi identificat în ser 30—60 de zile după expunerea la virusul B
Antigenul hepatitic B_e	Ag HB_e	Semnifică prezenţa virusului în ser în titru înalt şi deci infectivitatea serului. Este detectabil numai în serurile $AgHB_s$ pozitive.
Antigenul hepatitic B_s(antigenul B *core* al „miezului" viral sau al nucleocapsidei)	Ag HB_c	Nu este detectabil în ser. Se poate evidenţia în hepatocitele infectate
Anticorpi anti-HB_s	Anti-HB_s	Apar după vindecarea infecţiei. Indică prezenţa imunizării faţă de virusul B, fie ca urmare a bolii, a imunizării active (vaccin) sau pasive (aport de imunoglobuline specifice anti-HB_s)
Anticorpi faţă de antigenul HB_e	Anti-HB_s	Indică infectivitatea redusă a serurilor $AgHB_s$ pozitive
Anticorpi faţă de antigenul HB_e	Anti-HB_c*	Marker al unei infecţii (anterioare sau actuale) cu virus hepatitic B. După infecţie persistă de obicei toată viaţa.
Anticorpi IgM faţă de antigenul HB_c	Anti-HB_c IgM	Apar în cantitate mare în infecţia acută cu virus B şi persistă 4—6 luni, servind ca marke al infecţiei recente.

* Anti-HB_c este singurul şi cel mai adecvat marker al unei infecţii cu virus B, fără însă ca prezenţa sa să indice momentul producerii acestei infecţii.

Patogenie. Infecţia cu VHB poate determina variate manifestări clinice şi morfologice hepatice şi extrahepatice care nu sînt dependente de acţiunea directă a virusului, care nu este citopatogen, ci de o serie de factori imunologici şi/sau genetici. VHB poate urma în hepatocite o replicare completă, cu producerea de particule Dane infecţioase, fenomen care este însoţit de prezenţa de Ag HB_e în ser. Poate exista însă şi o replicare incompletă cu propucerea doar de Ag HB_s. Ag HB_s apare în ser după 3—6 (12) săptămîni de la infecţie şi persistă aici 2—6 (14) săptămîni (fig. 38).

Puţin după Ag HB_s apare Ag HB_e care dispare de obicei în 1—3 săptămîni, fiind urmat imediat de apariţia de anti-HB_e. Tot după scurtă vreme după apariţia Ag HB_s apar în ser anti-HB_c, cu titru care scade în caz de vindecare. Bnti-HB_s apar de obicei tardiv, după 1—4 luni de la dispariţia Ag HB_s. Prezenţa anti-HB_s este un indiciu al unei imunităţi cel puţin relative faţă de

Scanned with OKEN Scanner

o reinfecţie cu virus B. Paralel este stimulată şi imunitatea mediată celular. După aproximativ 4 (1—7) săptămîni de la apariţia Ag HB_s în sînge apar semnele clinice şi de laborator de hepatită acută ; acestea sînt datorite unei reacţii imunologice mediate celular prin care celulele hepatice infectate, devenite celule-ţintă, sînt rejectate acut, dar în număr mic care este supleat rapid de regenerarea hepatică. Dacă sînt rejectate supraacut peste 80% din hepatocite, se produce hepatita fulminantă, în imposibilitatea compensării regenerării hepatice. Dacă răspunsul imun mediat celular este puţin pronunţat, numărul hepatocitelor distruse este foarte mic şi hepatita evoluează subclinic, anicteric. Uneori, rejecţia celulară se prelungeşte, datorită persistenţei îndelungate a infecţiei şi/sau intricării cu fenomene de autogresiune umorală şi mediată celular, îndreptate mai ales împotriva lipoproteinei specifice de membrană hepatocitară. Rezultatul este dezvoltarea unei hepatite cronice care se poate autolimita (hepatită cronică persistentă), poate rămîne activă (hepatita cronică activă) sau se poate transforma în ciroză.

Manifestările extrahepatice din cursul hepatitei acute sau cronice sau al altor boli extrahepatice produse de VHB sînt datorite unei anomalii imunologice umorale, care duce la formarea de complexe imune circulante cu exces de antigen şi activarea complementului ; se realizează leziuni de vasculită acută (erupţiile, artralgiile în hepatita acută, acrodermatita papuloasă Gianotti-Crosti ş.a.) sau cronice (poliarterita nodoasă, glomerulonefrita membranoasă ş.a.).

Tablou clinic. Incubaţia este în medie de 60 zile (cu variaţii între 40 şi 80 zile). Aspectul clinic este similar cu cel din hepatita A. Debutul este insiduos. Faza preicterică este mai lungă, se caracterizează în special prin manifestări ale sindromului de complexe imune, cu prezenţa de erupţii (deseori urticariene), artralgii, artrită, reacţie pleurală, glomerulonefrită,cu sindrom nefrotic tranzitor, purpură vasculară. Manifestările digestive (anorexie, vărsături, dureri abdominale, constipaţie sau diaree) sînt mai rare faţă de hepatita tip A. În perioada de stare domină icterul, de intensitate medie sau uşoară în general, cu caractere clinice şi bilogice de icter cu bilirubină conjugată. Se mai constată : stare subfebrilă sau febrilă moderată şi de durată redusă, hepatomegalie însoţită în 30—50% din cazuri de splenomegalie, adenopatii, manifestări cutanate („masca hepatitei virale" : pometi hiperemici, paloare şi subicter circumoral, buze violacee).

Examene paraclinice. Biologic sînt caracteristice : creşterea marcată a transaminazelor şi pe o durată mai lungă ; testele de turbiditate şi cele de floculare sînt moderat pozitive ; Ig M sînt mai puţin crescute.

Aspecte histopatologice. Aspectul histopatologic al hepatitei tip B acute, forma comună, este similar cu cel descris în hepatita tip A. Examenul imunohistologic permite evidenţierea Ag HB_s în citoplasma unor hepatocite, a Ag HB_c în nucleul altora ; ambele antigene sînt rar prezentate în aceeaşi celulă. Prin coloraţie cu orceină, hepatocitele care conţin Ag HB_s în citoplasmă apar la examenul microscopic sub forma unor celule cu aspect de sticlă mată (fig. 39 şi 40).

În 1—5% din hepatitele acute tip B se notează prezenţa de leziuni severe de necroză, realizîndu-se aspectul de necroze confluente în puncte (există punţi de necroză central-centrale, central-portale sau portal-portale) ; în această situaţie există un potenţial mare de transformare directă în ciroză. O formă mai severă de hepatită acută este aceea cu necroză confluentă multi-

Scanned with OKEN Scanner

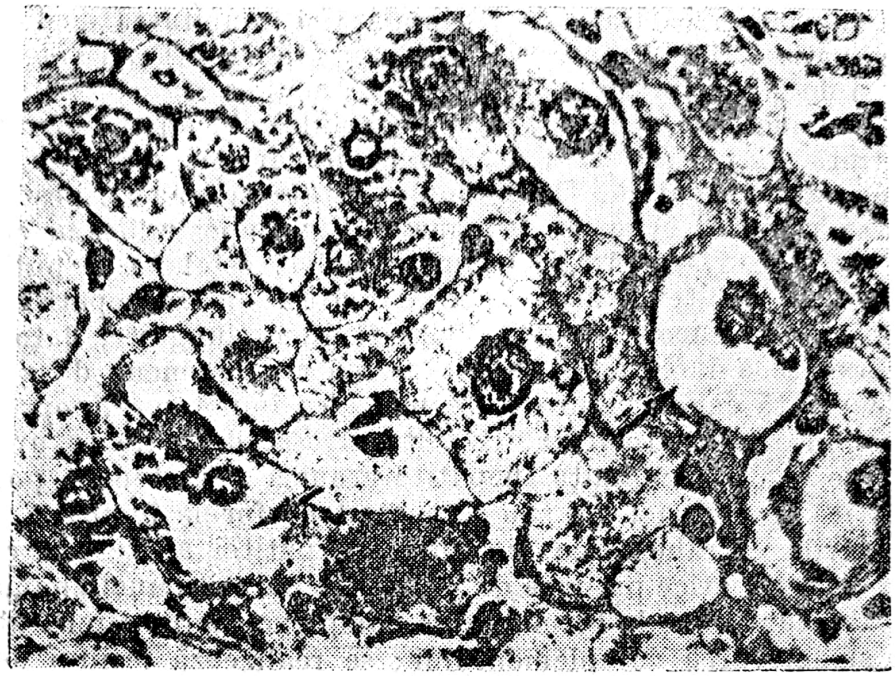


Fig. 39 — Hepatită acută tip B Ag HB_s pozitiv. HE × 875. Aspect de „sticlă mată" al citoplasmei hepatocitelor (→), care traduce prezența Ag HB_s intracelular.

Fig. 40 — Hepatită acută tip B Orceină × 720. Același caz ca în fig. 39. Incluziile corespunzînd prezenței $AgHB_s$ în citoplasmă sînt bine vizibile.

Scanned with OKEN Scanner

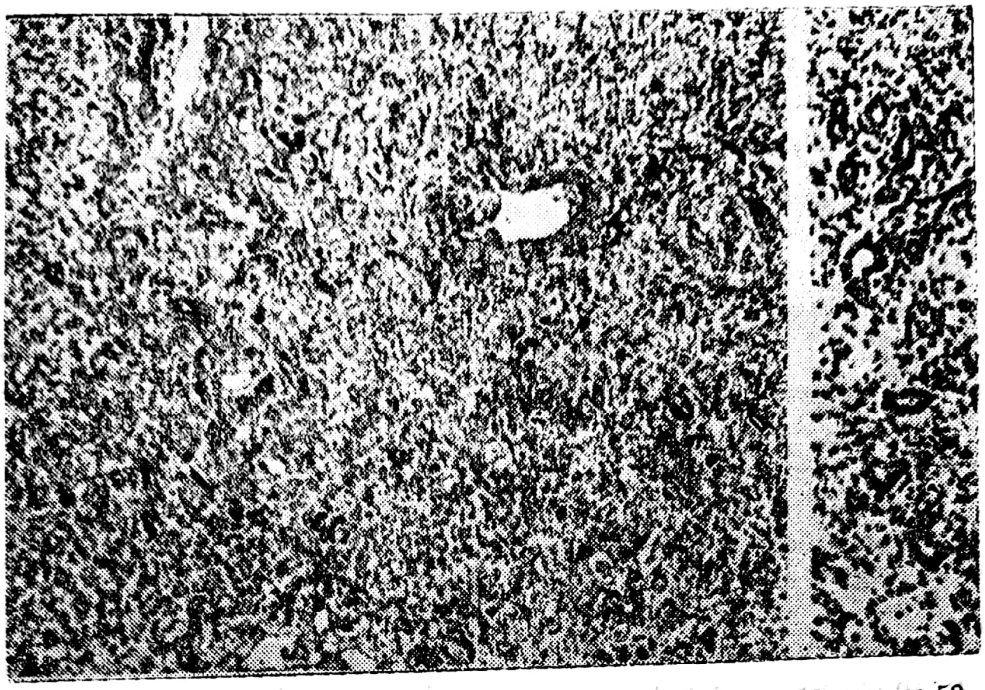


Fig. 41 — Hepatită acută tip B, formă fulminantă. Tricrom Masson × 50. Necroză masivă hepatică; rarele hepatocite prezente sînt regrupate în zonele portale (detaliul unei zone periportale este vizibil la dreapta).

obulară. Necrozele confluente în punte sau multilobulare pot fi urmate de formare pasivă de septuri prin colaps celular sau pot fi asociate cu necroză periportală (*piecemeal necrosis*), cu distrugerea plăcii limitante, leziune caracteristică pentru hepatita cronică agresivă. În hepatita fulminantă se găseşte o necroză hepatică masivă (fig. 41). Purtătorii cronici sănătoşi de Ag HB_s au ficatul normal sau prezintă uşoare leziuni de tip cronic. În hepatitele acute persistente mai mult de 6 luni se pot întîlni aspecte histologice diferite: uneori aspect similar cu cel descris în hepatita tip A, alteori aspect de hepatită cronică lobulară, caracterizat prin prezenţa de leziuni inflamatorii şi necroze intralobulare în pete, formă de tranziţie către hepatita cronică agresivă.

Forme clinice. Hepatitele anicterice sînt mai frecvente la copil. Spre deosebire de hepatita tip A, formele fulminante, prelungite şi colestatice sînt mai frecvente în hepatita tip B.

Evoluţia bolii spre o hepatită fulminantă va fi suspectată în următoarele împrejurări: apariţia de manifestări psihice (chiar şi discrete) şi tulburări de personalitate, evoluţia rapidă a semnelor clinice de hepatită, reducerea în dimensiuni a ficatului, accentuarea importantă a icterului, leucocitoză. Alungirea timpului de protrombină care rămîne neinfluenţat de vitamina K, nivele ale factorului VII al coagulării de sub 8% din normal şi hiperamoniemia au semnificaţie de prognostic nefavorabil. Rata de mortalitate în hepatita fulminantă a copilului este de 60—90%.

Evoluţie şi complicaţii. O particularitate evolutivă a hepatitei tip B, care o diferenţiază de hepatita tip A este posibilitatea de persistenţă a infecţiei virale şi de cronicizare (fig. 42 şi tabelul 15).

În majoritatea cazurilor bolnavii cu hepatită tip B se vindecă fără alte urmări şi se debarasează de Ag HB_s datorită unei reactivităţi imunologice

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 15

Posibilităţi evolutive în hepatitele acute virale

Evoluţie	Hepatita tip A (toate vîrstele)	Hepatita tip B		Hepatita NANB
		Sugar	Adult	
Vindecare clinică	>95%	90—95%	80—85%	50—90%
Hepatită fulminantă	Rară	1—2%	1%	Necunoscut (sub 5%)
Stare de purtător	Nu	90—95%*	5—10%	10—20%
Hepatită cronică	Nu	<5%	5—10%	10—50%
Ciroză hepatică	Nu	Rar	Rar	1—5%
Carcinom hepatocelular	Nu	Risc crescu	Rar	Rar

* Pînă la 95% din cei infectaţi în perioada neonatală devin purtători de $AgHB_s$; aprox. 20% din copii şi mai puţin de 10% din adulţi devin purtători de $AgHB_s$ (Balistreri, 1988).

normale (fig. 43). Această situaţie este întîlnită în 90% din hepatitele icterice şi într-o proporţie şi mai mare în hepatitele anicterice sau subclinice. Se estimează că doar în 1% din bolnavi evoluţia este fulminantă, probabil datorită unei reacţii imunologice violente. Un procent mic de bolnavi cu hepatită tip B subclinică sau anicterică rămîn purtători cronici sănătoşi de Ag HB_s; cei mai mulţi dintre ei au testele de laborator şi examenul histologic al ficatului normale (fig. 44). Riscul de a deveni purtător după o hepatită acută tip B este mare la copil (pînă la 50%) faţă de adult (5%). Printr-o serie de observaţii s-a dovedit infecţiozitatea sîngelui purtătorilor de Ag HB_s. În jur de 15% dintre bolnavii icterici au o evoluţie prelungită a infecţiei şi a bolii datorită unor anomalii ale răspunsului imunologic mediat celular. Evoluţia prelungită este mai frecventă la bolnavii la care Ag HB_s persistă peste 3 luni după hepatita acută. Evoluţia prelungită este, de asemenea, mai frecvent întîlnită în hepatita colestatică, hepatita acută prelungită, persistentă, extinsă, cu recrudescenţe sau nerezolvată. Aceşti bolnavi se vindecă de obicei

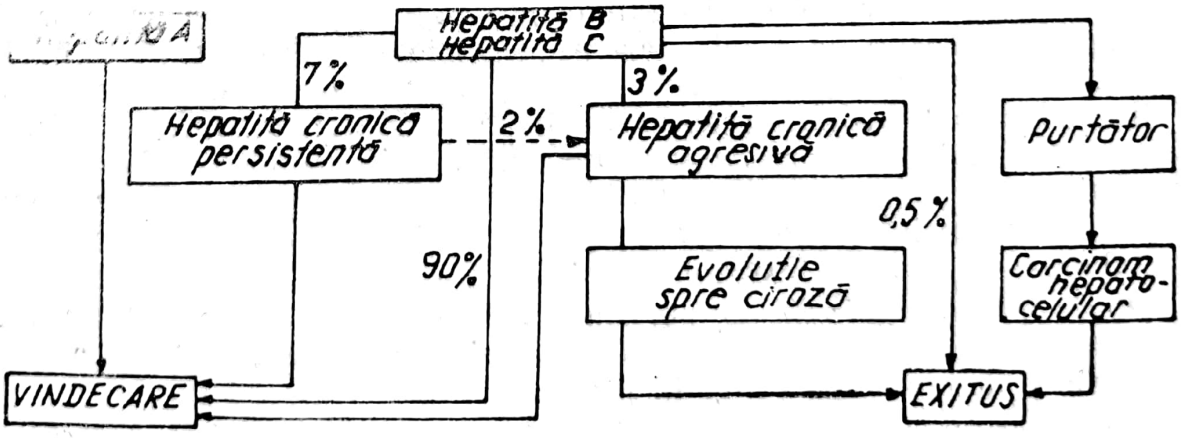


Fig. 42 — **Posibilităţi de evoluţie clinică a hepatitelor virale.**

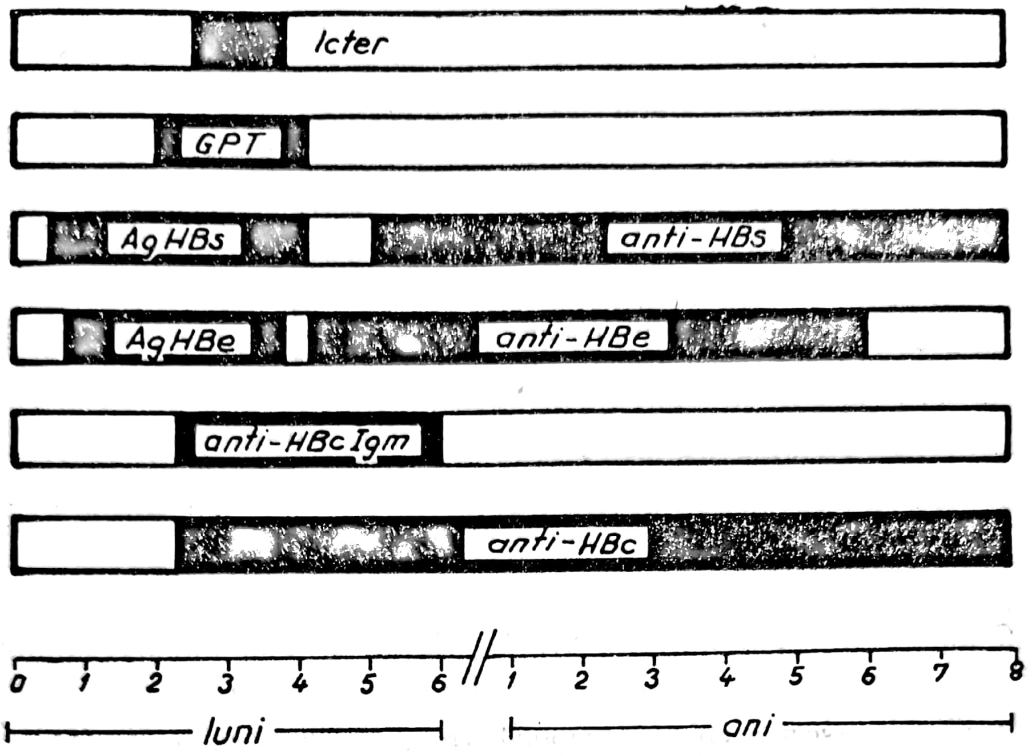


Fig. 43 — Evoluţia clinică şi dinamica markerilor serologici în hepatita acută virală tip B, cu evoluţie favorabilă (Edwards M. S., 1988).

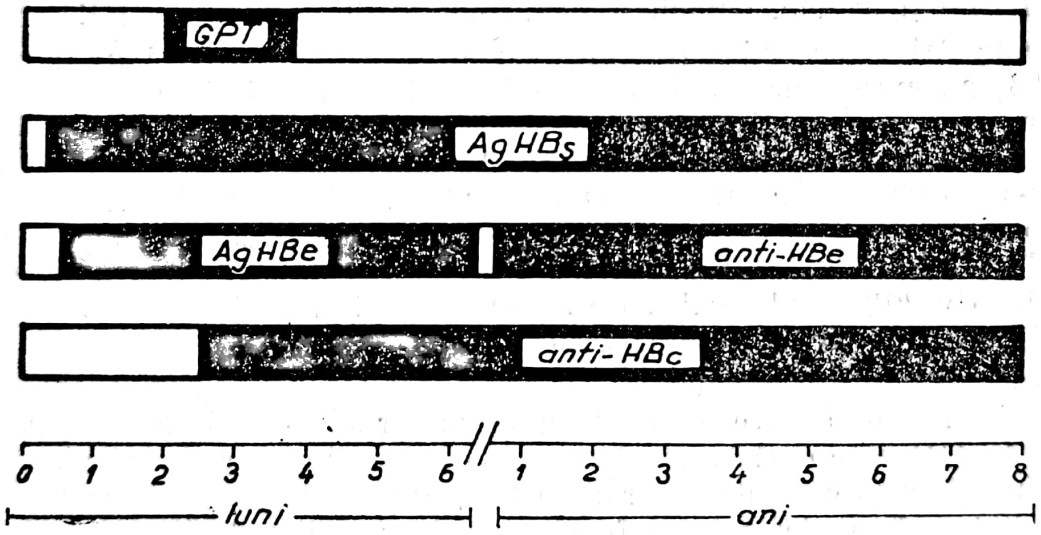


Fig. 44 — Markerii serologici ai purtătorilor asimptomatici de $AgHB_s$.

în cîteva luni, uneori în 1—2 ani, fără alte urmări ; o mică parte din ei trec în hepatita cronică (fig 45).

Cronicizarea se traduce biologic prin prezenţa unor alterări funcţionale hepatice, cum este de exemplu creşterea transaminazelor, în timp ce profilul serologic evidenţiază persistenţa Ag HB_s, a antigenului HB_e, ca şi a anti-HB_c (martor al infecţiei). Ocazional, aşa cum se arată în figura 45, Ag HB_e poate să dispară pentru perioade îndelungate (ani), în timp ce anti-HB_e devin detectabili. Cronicizarea este de asemenea exagerată de scăderea progresivă a anti-HB_c IgM pînă la nivele nedetectabile. Profilul serologic al

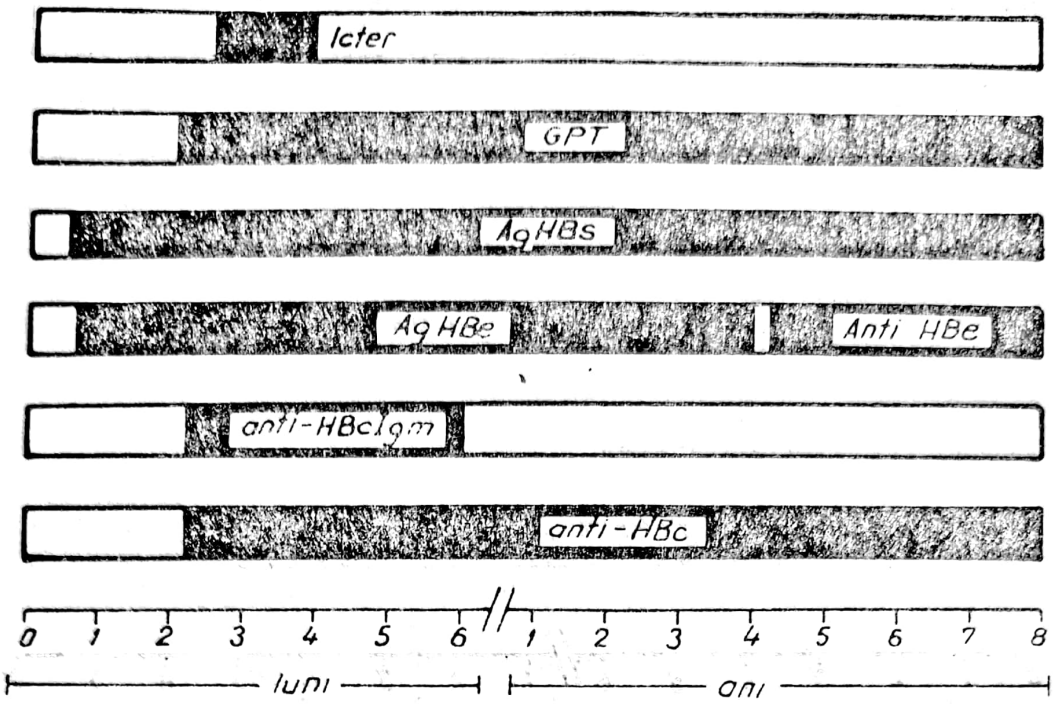


Fig. 45 — Evoluția clinică și profilul serologic în hepatita cronică activă produsă de virusul B.

hepatitei cronice active produse de virusul B este deosebit de important în pediatrie și în mod desebit la copiii născuți din mame Ag HB_s pozitive.

Dimpotrivă, la subiecții care vor deveni purtători asimptomatici de Ag HB_s nu există niciodată semne clinice de boală, deși semnele biologice sînt prezente. La aceștia dependent de momentul evolutiv (dar și de grupul populațional) în ser pot fi detectate fie Ag HB_e, fie anti-HB_e, la acestea asociindu-se prezența constantă a Ag HB_s și anti-HB_c. Spre deosebire de serurile conținînd anti-HB_e, serurile care conțin Ag HB_e sînt intens infectate. Riscul de infecție a nou-născuților din mame purtătoare de Ag HB_s este de aproximativ 20% cînd serul matern conține anti-HB_e și depășește 90% din cazuri în cazul mamelor Ag HB_e pozitive.

Studiile clinice și epidemiologice demonstrează clar posibilitatea apariției unui carcinom hepatocelular după un număr de ani de la infecția cu VHB. Astfel Ag HB_s este regăsit mai frecvent la bolnavii cu carcinom hepatocelular comparativ cu loturile de control, în timp de datele epidemiologice evidențiază o strînsă corelație între frecvența geografică a stării de purtător de Ag HB_s și prevalența carcinomului hepatocelular. Carcinomul hepatocelular reprezintă în ordine descrescătoare, cel de al doilea tip de cancer la bărbat. În Taiwan, de exemplu, unde se apreciază că riscul de cancer hepatic este de 220 de ori mai mare la subiecții Ag HB_s pozitivi, carcinomul hepatocelular răspunde de 54% dintre decesele produse la subiecții Ag HB_s pozitivi, în contrast cu 1,5% decese pe care le produce la subiecții Ag HB_s negativi (*non-carriers*). Se apreciază că aproximativ 80% din cancerele hepatice de tip carcinom hepatocelular sînt asociate infecției cu VHB. Carcinomul hepatocelular a fost observat chiar și la purtătorii de Ag HB_s de vîrste foarte mici, respectiv pînă la 8 luni de viață (W. F. Balistreri, 1988). Determinarea bi-

anuală a alfa-fetoproteinei și examenul ecografic al ficatului la purtătorii cronici de Ag HB_s pozitivi sînt obligatorii pentru detectarea precoce (în stadiul „rezecabil") al unui carcinom hepatocelular.

Diagnostic. Diagnosticul hepatitei B nu poate fi stabilit clinic și biochimic ci numai bănuit ; el se asigură prin teste de laborator specifice. Prezența Ag HB_s într-o hepatită acută sprijină diagnosticul prezumtiv de hepatită virală tip B. Prezumția este întărită de negativarea sa în convalescență, dar diagnosticul este confirmat cert doar de prezența Ag HB_e și anti-HB_c. Fără acești markeri suplimentari boala poate fi o hepatită tip B, dar și de altă etiologie la un purtător cronic de Ag HB_s. Persistența Ag HB_s după o hepatită acută pe o durată mai mare de 13 săptămîni indică posibilități mari de evoluție spre cronicizare. Prezența Ag HB_s indică de obicei ,dar nu totdeauna, infecțiozitatea, el necoexistînd totdeauna cu particula Dane. Anti-HB_s apar la cca 80% din convalescenți, dar numai după o „fereastră imunologică" de 1—4 luni și doar prin teste foarte sensibile. Mai rar anti-HB_s apar la începutul bolii. Anti-HB_s au semnificația de lipsă de contagiozitate și de imunitate față de o nouă infecție cu VHB.

Complexele imune Ag HB_s — anti-HB_s se găsesc în evoluția unor hepatite acute, uneori și în convalescență, la purtători asimptomatici și — în titrul lor cel mai mare — în hepatita cronică activă. Complexele imune Ag HB_s — anti-HB_s sînt implicate în patogeneza manifestărilor extrahepatice de debut din hepatita acută și — controversat — în producerea leziunilor cronice.

Sistemul HB_c are unele semnificații utile, dar poate fi explorat doar în puține centre. Prezența anti-HB_c este un marker precoce și deifinitv de infecție cu VHB. Prezența anti-HB_c din clasa Ig M denotă o infecție recentă iar dispariția lor este testul cel mai bun de eliminare a VHB. Anti-HB_c Ig M rămîn detectabili în perioada numită *window period* — fereastră imunologică — iar apariția anti-HB_e precede de obicei vindecarea. După vindecare profilul serologic include prezența anti-HB_s și anti-HB_c, ambele persistînd ani de zile după infecție, deseori toată viața. La 90% dintre bolnavi anti-HB_c Ig M scad într-un interval de 6 luni la nivele nedetectabile. Toate aceste modificări dinamice sînt redate în figura 38.

Sistemul HB_e are importante semnificații practice : Ag HB_e este depistabil numai în serurile ce conțin Ag HB_s, într-un număr mic de cazuri prin ID și CIE și în toate cazurile prin RIA în primele 1—3 săptămîni de boală. Prezența sa, paralelă oarecum cu aceea a particulelor Dane greu de depistat, indică cert replicarea virală și infecțiozitatea (este prezent în 40—70% din hepatitele cronice agresive).

Anti-HB_e se depistează, prin aceleași metode ca Ag HB_e, îndată după dispariția acestuia în cazurile ce se vindecă, fiind marker de evoluția favorabilă și de risc mic de infecțiozitate. Este prezent frecvent la purtătorii sănătoși de Ag HB_e, dar rar în hepatitele cronice agresive.

Particulele Dane și ADN polimeraza se depistează doar în centre specializate. Ei sînt markerii de certitudine ai infecțiozității.

În concluzie, se poate spune că explorarea prin teste imunologice specifice a sistemelor antigene — anti-corpi ale VHB oferă informații prețioase de ordin diagnostic, prognostic, epidemiologic și patogenic. avînd și implicații de orientare a terapiei, mai ales în formele cu tendință la cronicizare.

Scanned with OKEN Scanner

Prognostic. Cele mai multe hepatite acute tip B, uşoare şi medii, se vindecă fără alte urmări. Hepatita fulminantă are o evoluţie fatală în 60—90% din cazuri. Hepatitele acute prelungite sau nerezolvate se vindecă de cele mai multe ori în decurs de cîteva luni. O mică parte din hepatitele acute tip B, forma clasică sau anicterică, şi o parte mai mare din cele persistente sau nerezolvate evoluează spre cronicizare (hepatită cronică, ciroză), foarte rar spre deces. Puncţia biopsie hepatică aduce informaţii utile pentru prognostic. Prezenţa necrozei hepatice în punte este un element de prognostic nefavorabil. Evoluţie nefavorabilă se produce şi în hepatitele acute cu posibilă tranziţie spre hepatita cronică agresivă, caracterizate prin asocierea la necroza în punţi porto-portale a necrozei periportale (*piecemeal necrosis*), cu distrugerea plăcii limitante, a inflamaţiei severe portale şi periportale limfohistioplasmocitară şi a fibrozei.

Profilaxie. Cele mai importante măsuri profilactice sînt cele nespecifice; ele constau în întreruperea căilor de transmitere. În acest sens se recomandă sterilizarea corectă a instrumentelor medicale, mai ales a seringilor, acelor de injecţie; manipularea corectă a produselor patologice, mai ales a sîngelui, cu precădere în serviciile de hemodializă; înălturarea abuzului de folosire a sîngelui şi a produselor sale; trierea donatorilor de sînge prin teste RIA şi ELISA, pentru depistarea Ag HB_s şi eventual la cei negativi şi a anti-HB_c; măsuri stricte privind purtătorii de Ag HB_s, care sînt contagioşi ca şi bolnavii de hepatită; creşterea măsurilor generale de igienă şi combaterea promiscuităţii.

Profilaxia pasivă cu imunoglobuline este posibilă în funcţie de conţinutul lor în anti-HB_s. Gamaglobulinele standard au un titru mic de anti-HB_s, în acest mod ele fiind eficiente doar în infecţiile cu mici cantităţi de virusuri (infecţiile produse de obicei pe cale neparenterală). Imunoglobulinele specifice cu titru mare de anti-HB_s conferă o protecţie mult mai eficace (tabelele 16 şi 17). Spre deosebire de hepatita acută tip A sau hepatita acută NANB, în hepatita acută tip B dispunem în prezent de un vaccin obţinut din plasmă (începînd din anul 1982), aşa numitul Heptavax B-MSD, conţinînd 20 μg

TABELUL 16

Măsuri de imunoprofilaxie pasivă recomandate în caz de contact infectant de hepatită acută virală cu un caz cunoscut

Serologia cazului cunoscut		Măsurile recomandate
Anti-VHA	$AgHB_s$	
Pozitiv, negativ sau necunoscut	Pozitiv	Gammaglobuline hiperimune anti-B (HBIG)* în doză de 0,06 ml/kg (pînă la 5 ml) imediat (şi apoi repetat după 1 lună) numai în cazul partenerilor sexuali constanţi
Pozitiv, sau, necunoscut, dar boala nu este urmare a transfuziei de sînge	Negativ	Imunoglobuline (IG): 3—5 ml (0,06 ml/kg) imediat tuturor contacţilor
Negativ sau necunoscut, dar boala urmează unei transfuzii de sînge	Negativ	IG (sau HBIG) 5 ml imediat numai partenerilor sexuali constanţi

* HBIG (Gammaglobuline hiperimune anti-VHB) nu este necesară dacă contactul cazului cunoscut are serologie pozitivă ($AgHB_s$ sau anti-HB_s) în momentul expunerii.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 17

Recomandări de imunoprofilaxie a hepatitei B în caz de contaminare percutantă (înţepătură, muşcătură) sau contaminare la nivelul mucoaselor
(W. F. Balistreri, 1988)

Status-ul sursei de infecţie	Persoana expusă	
	Nevaccinată	Vaccinată
Ag HB_s pozitiv	HBIG (0,06 ml/kg) i.m. sau se începe seria de vaccin HB	Testare pentru anti-HB_s. Dacă nivelele sînt scăzute se administrează HBIG (0,06 ml/kg) o singură dată, plus o doză *booster* de vaccin (doză „în bolus")
Sursă cunoscută Risc crescut de a fi Ag HB_s pozitivă	Testarea sursei pentru Ag HB_s. Dacă este pozitivă se administrează HBIG, apoi se iniţiază seria de vaccinare	Testarea sursei pentru Ag HB_s numai dacă subiectul expus nu a răspuns la vaccinare. Dacă sursa este Ag HB_s pozitivă se va administra HBIG şi se va administra o doză *booster* de vaccin
Risc scăzut de pozitivitate Ag HB_s	Se iniţiază seria de vaccinare HB	Nu sînt necesare măsuri
Sursă necunoscută	Se iniţiază seria de vaccinare HB	Nu sînt necesare măsuri

de Ag HB_s proteic/1 ml. Este vorba de un vaccin obţinut din plasma unor donatori purtători de Ag HB_s, prin prealabila inactivare. Administrarea sa produce titruri protectoare de anti-Ag HB_s, respectiv peste 10 unităţi RIA. Dozele curent recomandate la adult, ca şi la copiii de peste 10 ani sînt de 20 μg (1 ml) repetat de 3 ori, în administrare intramusculară (în muşchiul deltoid). La copiii sub 10 ani se administrează în acelaşi fel 3 doze de cîte 10 μg (0,5 ml). Primele 2 doze se administrează la interval de 1 lună iar ultima la 6 luni de la prima administrare. Vaccinarea este recomandată pentru profilaxia unui contact infectant ce poate fi anticipat cu probabilitate, la indivizii cu risc crescut de infecţie (medici şi cadre medicale de alte categorii, bolnavi hemodializaţi, bolnavi politransfuzaţi sau care primesc diferite derivate de sînge, homosexuali, toxicomani, copii cu sindrom Down, persoane care fac călătorii în zone cu endemie ridicată pentru hepatita acută tip B. etc. Vaccinarea poate fi făcută şi după contactul infectant (în acest caz în combinaţie cu gammaglobuline hiperimune anti-VHB, aşa cum se recomandă de exemplu la copiii născuţi din mame VHB pozitive sau la personalul sanitar care s-a contaminat accidental (înţepătură) cu produse de sînge. Astfel, la nou-născuţii din mame infectate se va administra în primele 12 ore de viaţă 0,5 ml din soluţie de HBIG (*hepatitis* B *immunoglobulin* = globuline hiperimune anti-VHB), apoi în primele 7 zile se va administra prima doză de vaccin (0,5 ml, respectiv 10 μg) pe cale i.m., care se va repeta după 1 lună şi apoi după 6 luni (3 doze). În cazul contaminării prin înţepătură la un cadru sanitar se va administra în primele 24 de ore o doză unică de HBIG (0,06 ml/kg; maximul 5 ml) iar în primele 7 zile se va administra prima doză de vaccin în cantitate de 1 ml (20 μg) pe cale i.m.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. Tratamentul hepatitei acute tip B este similar cu cel al hepatitei tip A. Probeleme deosebite prezintă hepatita fulminantă, mai frecventă în hepatita cu virusul B decît în celelalte hepatite acute ale copilului. Tratamentul hepatitei fulminante constă în: a) reechilibrarea hidroelectrolitică şi corectarea hipoglicemiei; b) menţinerea masei sanguine sub controlul permanent al presiunii venoase centrale; c) controlul funcţiei respiratorii cu, dacă este necesar, intubare şi ventilaţie asistată; d) dacă există un sindrom hemoragic, corectarea tulburărilor de coagulare prin administrarea de plasmă proaspătă congelată heparinată şi concentrate plachetare (se contraindică formal administrarea fracţiunilor coagulante activate, din cauza riscului de CID); o exsanguinotransfuzie de sînge proaspăt heparinat este necesară în situaţia unui sindrom hemoragic grav; e) menţinerea unui aport caloric adecvat, în special sub formă de glucide şi lipide; f) prevenirea suprainfecţiilor prin izolarea copilului şi disciplina personalului de îngrijire. Antibioterapia preventivă nu este indicată; g) evitarea complicaţiilor neurologice (edem cerebral) prin perfuzii cu manitol, administrarea orală de glicerol, hiperventilaţie controlată.

De la admiterea copilului în spital se iau în discuţie o serie de probleme legate de transplantul hepatic. În stadiul de comă şansele de vindecare sînt minime, exceptînd transplantul hepatic efectuat în decurs de 48 de ore; toate elementele care înscriu cazul în „superurgenţă" trebuie luate în discuţie în prealabil de apariţia comei. Ca factori pejorativi sînt: progresiunea semnelor neurologice, regresiunea de volum a ficatului, scăderea concentraţiei factorului V sub 20%, absenţa creşterii α_1-fetoproteinei. Şansele de supravieţuire oferite de transplantul hepatic în urgenţă sînt de 50—75%, net superioare acelora oferite de o evoluţie spontană.

Probleme deosebite se pun şi în cazurile ce evoluează spre hepatita cronică agresivă. În aceste situaţii se administrează corticosteroizi, care au efect supresiv pe unele limfocite; aplicaţi înainte de 10 săptămîni nu au nici un efect sau pot fi chiar nocivi. Corticosteroizii nu trebuie administraţi precoce în hepatita acută tip B, întrucît pot împiedica mecanismele imunologice autolimitante utile care duc la eliminarea VHB din organism şi vindecarea bolii. Ei favorizează astfel persistenţa infecţiei şi producerea cronicizării. Corticoterapia este utilă, în cure scurte, în formele colestatice. Perspective de terapie etiologică sînt realizate prin utilizarea de vidarabină, acyclovir, şi în special cu interferon afla-2 b, care pot elimina temporar VHB.

Reluarea activităţii bolnavilor cu hepatită tip B este condiţionată de o serie de criterii: stare generală bună, toleranţă bună la efort, reluarea apetitului, revenirea ficatului la dimensiuni normale, normalizarea aminotransferazelor, dispariţia Ag HB_s. Formele cu tendinţă la cronicizare se dispensarizează, urmărindu-se periodic testele biochimice, imunologice şi evoluţia morfopatologică pe o perioadă de cîţiva ani.

6.1.3. HEPATITA D (ASOCIATĂ CU ANTIGENUL DELTA)

Definiţie. Hepatita D este o hepatită acută, care se poate croniciza fiind produsă de un agent de tip viral-agentul delta — care apare inextricabil legat — de infecţia cu virus B.

Incidenţă, epidemiologie. Incidenţa bolii este încă puţin cunoscută. O incidenţă mai ridicată o are infecţia în sudul Italiei, Kuweit, America de

Scanned with OKEN Scanner

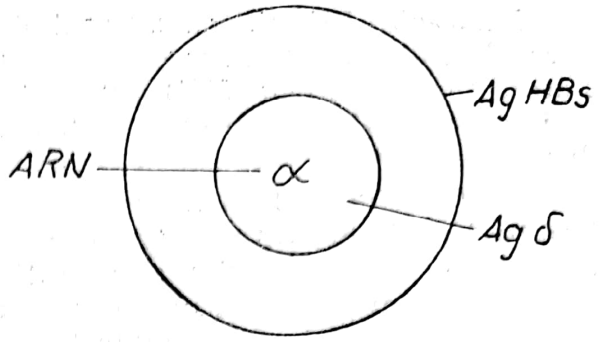


Fig. 46 — Structura schematică a antigenului delta.

Sud și Europa centrală. Studiile efectuate arată și în țara noastră o incidență crescută. Epidemiologia infecției cu agentul delta a fost studiată prin determinarea anticorpilor (anti-delta) prin metode radioimunologice și ELISA. Deoarece infecția cu agentul delta apare doar la purtătorii de Ag HB_s ea predomină în zonele geografice în care VHB este endemic. Ținînd seama de asocierea obligatorie cu VHB, transmisia agentului delta urmează aceleași căi, în special cea directă, parenterală. Transmisia se face prin sînge sau produse de sînge ; evidența serologică a infecției a fost constatată mai frecvent la hemofilicii politransfuzați și la cei ce-și administrează parenteral droguri. În sudul Italiei infecția este endemică, transmisă prin contact intim, în familie. Într-o epidemie recentă în Venezuela, extinderea rapidă s-a datorat condițiilor proaste sanitare, transmisiei prin acupunctură, răni, contact sexual. Endemicitatea transmisiei agentului delta se face prin purtători, persoane infectate cronic cu VHB și agentul delta, care reprezintă rezervorul de virus și sursa majoră de contagiune.

Agentul delta se poate transmite și vertical, de la mamă la copil, asemănător VHB. În ariile de endemie ridicată pentru infecția cu VHD, se consideră că viremia VHB perinatală este aceea care permite „capturarea" concomitentă a agentului delta (VHD).

Etiologie. Agentul delta nu este o variantă a virusului B, ci un agent hepatitic unic ; el este dependent pentru replicare de funcția helper a virusului B. Agentul delta constă dintr-o particulă de 35—37 nm diametru, asemănătoare cu un Ag HB_s mare ; el conține un component intern, constituit din agentul delta și o moleculă foarte mică de ARN ce este îmbrăcat la suprafață de Ag HB_s (fig. 46).

Prezența antigenului delta în sînge și în ficat este totdeauna asociată cu lezare hepatică. Expresia imunologică specifică a agentului delta este antigenul delta (Ag delta), diagnosticul infecției făcîndu-se în prezența Ag delta în ficat sau ser și a anticorpilor față de Ag delta (anti-delta) în ser. Antigenemia delta este uneori detectabilă în fazele precoce ale infecției primare, dar nu se poate evidenția la bolnavii cu infecții cronice. Serurile acestor bolnavi transmit însă infecția delta la cimpazei, ceea ce dovedește prezența agentului infecțios în serul acestor bolnavi, probabil la nivelurile prea scăzute pentru a putea fi detectate prin metodele imunologice curente. Nu există dovezi directe asupra prezenței antigenului în serul acestor bolnavi, deși prezența sa în ficat poate fi evidențiată prin metode imunohistologice. Este probabil ca titrurile ridicate de anti-delta, prezente în serul acestor bolnavi, ar împiedica detectarea Ag delta.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenie. Infecţia cu agentul delta a fost întîlnită în hepatite acute şi cronice, dar numai în prezenţa infecţiei cu virus B. Ea suprimă de obicei sinteza componentelor VHB, astfel că markerii săi serici (Ag HB_s, Ag HB_e, activitatea ADN-polimerazei) şi hepatici (în special Ag HB_c) scad pînă la dispariţie.

Tablou clinic. Hepatita asociată cu antigenul delta nu prezintă particularităţi faţă de hepatita acută sau cronică cu VHB, ci numai o gravitate mai accentuată a simptomelor şi evoluţiei. Coinfecţia acută VHB-agent delta prin efectul cumulativ sau datorită agresiunii secundare survenind pe un ficat lezat poate determina o infecţie fulminantă. Un markr serologic al acestei forme este evidenţierea Ag delta în ser, care indică necroza masivă hepatică ce poate altera posibilitatea instalării insuficienţei hepatice. Proporţia între formele grave şi cele comune de hepatită în cazul coinfecţiei VHB — agent delta este dificil de apreciat. Asocierea VHB cu agentul delta a fost constatată şi în hepatitele cronice active cu virus B, rapid progresive. Exacerbarea acută a unei hepatite la un purtător de VHB sugerează posibilitatea unei infecţii cu agentul delta, suprapus pe o infecţie cu VHB.

De asemenea prezenţa agentului delta determină mult mai frecvent evoluţia fulminantă a unei hepatite B, comparativ cu cazurile de hepatită B delta-negative.

Tabloul morfopatologic. Modificările morfopatologice sînt cunoscute numai din infecţia experimentală produsă la cimpazeu. Leziunile sînt similare cu cele din hepatita non A — non B şi constau în citoliză hepatocitară asociată cu o reacţie inflamatorie moderată.

Diagnostic. În practica clinică infecţia cronică delta este diagnosticată prin constatarea imunohistologică intrahepatică a Ag delta sau prin metode radioimunologice sau ELISA, a anti-delta în ser la titruri ridicate. Diagnosticul diferenţial poate fi uneori dificil între recăderile produse de suprainfecţia cu agentul delta la purtătorii de Ag HB_s şi recăderile infecţiei cu VHB. Eroarea de diagnostic se face mai uşor dacă starea de purtător de Ag HB_s a pacientului nu este cunoscută şi acesta se prezintă cu o infecţie aparentă cu VHB care progresează spre cronicitate. Natura reală a bolii poate fi suspectată de testul IgM anti-HB_c negativ (marker asociat infecţiei primare cu VHB), fiind confirmată de serologia delta pozitivă.

Evoluţie. Hepatita asociată cu agentul delta are în general o evoluţie mai severă atît în hepatitele acute cît şi în cele cronice (tabelul 18).

TABELUL 18

Evoluţia hepatitei cronice Ag HB_s pozitive pe un lot de 270 copii urmăriţi timp de 2—7 ani, în funcţie de coexistenţa anticorpilor anti-delta în ser
(W. F. Balistreri, 1988)

	Număr de cazuri	Ameliorare	Staţionar	Agravare
Anti-delta pozitiv	34	3 (9%)	18 (53%)	13 (38%)
Anti-delta negativ	236	129 (55%)	91 (39%)	16 (7%)

Scanned with OKEN Scanner

Profilaxie. Nu există o profilaxie specifică a agentului delta. Prevenirea implică eliminarea purtătorilor de Ag HB_s predispuşi să devină purtători delta. Vaccinul faţă de VHB va putea eradica în viitor şi infecţia delta prin eradicarea stării de purtător de Ag HB_s.

Tratament. Tratamentul este similar cu cel al hepatitei cu virus B.

6.1.4. HEPATITA C (HEPATITA NANB POSTTRANSFUZIONALĂ)

Hepatita C, identificată recent (1989) din grupul polimorf al *hepatitelor NANB posttransfuzionale*, este datorată unui flavivirus (familia togaviridae) pentru care s-a propus denumirea de virusul C, considerat în prezent ca agent etiologic major al hepatitei NANB posttransfuzionale. Deşi nevizualizat, acest virus a fost caracterizat fizico-chimic şi clonat : este un virus ARN cu un diametru de 80 nm, transmisibil la cimpanzei. Prin obţinerea unui antigen specific recombinant, folosit în efectuarea testului radioimun, s-au decelat anticorpi specifici la 71—85% dintre pacienţii cu hepatită NANB posttransfuzională şi la peste 60% din hepatitele cronice NANB cu istoric de transfuzii de sînge.

S-au mai constatat următoarele :

— antigenul viral se află în cantitate redusă în sînge ;

— anticorpii specifici apar tîrziu în cursul bolii, după săptămîni ori luni (există o „fereastră serologică" prelungită pînă la seroconversie) ;

— anticorpii coexistă cu virusul fără a-l neutraliza (ca şi în infecţia cu HIV) ;

— anticorpii persistă în forma cronică a hepatitei NANB (tip C) posttransfuzionale ;

— cercetări făcute printre donatorii de sînge în Europa şi S.U.A. au arătat o incidenţă de 0,24—1,2 la sută purtători de virus C.

Etiologie. Virusul, unul sau mai multe tipuri, transmisibil la cimpazeu, pare să aibă diametrul de 27 nm. Nu există un acord universal pentru a se stabili identitatea lor, prin decelerarea ca antigene specifice şi teste serologice specifice. Unele cercetări, încă insuficient verificate, au evidenţiat în serul bolnavilor, prin imunodifuziune, un antigen specific non A — non B, decelabil prin imunofluorescenţă şi în nucleul hepatocitelor infectat. Apare o dată cu creşterea aminotransferazelor şi dispare la normalizarea acestora, după care apar uneori anticorpi omologi. Acest antigen persistă în caz de cronicizare ; el pare a fi corespondentul Ag HB_e al virusului hepatitei B şi este un marker de infecţiozitate. Recent au fost comunicate cazuri de carcinom hepatocelular apărute la bolnavi cu hepatită cronică cu virus non A — non B.

Patogenie. Infecţia cu virusul C poate realiza : infecţie subclinică, hepatită acută icterică sau anicterică, hepatită cronică, stare de purtător sănătos. Istoria naturală a bolii pare determinată de particularităţile răspunsului imunologic al gazdei, similare cu situaţia de la hepatita tip B.

Tabloul clinic. Incubaţia este în medie de 8 (3—14) săptămîni. Aspectul clinic seamănă cu acela al hepatitei tip B, dar cu forme mai uşoare şi cu valori mai mici ale bilirubinei şi aminotransferazelor. Forma clinică cea mai obişnuită este cea anicterică, care rămîne deseori nediagnosticată. Există şi forme medii şi severe.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte morfopatologice. Tabloul morfopatologic este asemănător cu cel din hepatita tip B ; spre dosebire de hepatita tip B celulele cu aspect de sticlă mată şi necroză în punte sînt absente. Evoluţia spre hepatita cronică, mai ales agresivă, este frecventă, dar aceasta nu evoluează spre ciroză activă.

Evoluţie, complicaţii. Deşi evoluţia clinică este uşoară în mod obişnuit (în cca 46 % din cazuri), aminotransferazele rămîn crescute deasupra valorilor normale mai mult de un an. Circa 50 % din bolnavii cu hepatită C (non A — non B posttransfuzională) fac o formă cronică a bolii de tip ondulant, cu fluctuaţii clinice şi biochimice ; se apreciază că în cîţva ani boala diminuă ca activitate şi numai 10 % din cazurile cronice evoluează spre ciroză.

Prognostic. În general, prognosticul este mai bun ca în hepatita tip B ; cu toate acestea, în formele acute manifestările biochimice sînt mai prelungite şi evoluţia spre hepatită cronică — cu precădere forma agresivă — este mai frecventă. Prognosticul hepatitei cronice agresive C (non A — non B) este totuşi mai bun, boala evoluează lent spre vindecare şi mult mai rar spre ciroză.

Diagnostic. Principalele elemente de diagnostic pozitiv sînt criteriul epidemiologic (transfuzii recente de sînge) şi sindromul clinic hepatic. Confirmarea etiologiei non A — non B se face prin eliminarea pe baza examenelor imunologice specifice a hepatitelor tip A şi B, a celor produse de virusurile Epstein-Barr, citomegalic şi herpetic, cît şi a celor produse de medicamente etc.

Recent a fost pus la punct un test pentru depistarea hepatitei C (Le Concours Médical, 23 dec. 1989). Testul de depistare a virusului hepatitei C, pus la punct de Cheron Corporation din S.U.A., utilizează tehnica ELISA. Punerea sa la punct rezultă din ipoteza că virusul hepatitei non A — non B (necunoscut acum 6—7 ani) ar putea să aibă un genom ARN. Transcripţia în ADN a ARN-urilor izolate de la cimpanzei infectaţi cu serul bolnavului atins de hepatită non A — non B a permis să se constituie o bancă de cDNA obţinut prin clonaj într-un bacteriofag şi infecţie cu *E. coli.* Clonele producînd antigene ale VHC au fost astfel selecţionate pornind de la serul unui bolnav cu hepatită non A — non B. Alte clone au fost identificate, iar proteinele exprimate au permis dezvoltarea testului ELISA care detectează anticorpii anti-VHC.

Testul Ortho VHC a fost considerat sensibil şi reproductibil în Franţa, fără ca el să suprime totuşi dozarea transaminazelor (care depistează hepatitele active) şi acela al anticorpilor anti-HBc care îngăduie reperarea subiecţilor cu risc ori a purtătorilor de Ag HBc nedescoperiţi prin tehnicile actuale sau, în sfîrşit, a subiecţilor infectaţi cu HIV, dar sero-negativi, dintre care 50 la sută au anticorpi anti-HBc.

Acest test (Ortho VHC) va permite clinicianului să recunoască încă de la debut hepatitele C posttransfuzionale în cazul creşterii transaminazelor, putîndu-se interveni pentru prevenirea evoluţiei spre cronicitate (de exemplu, cu interferon alfa-2b).

Profilaxie. Un progres important se profilează în profilaxia hepatitei C (hepatita NANB parenterală, posttransfuzională) prin depistarea donatorilor de sînge infectaţi cu virus C prin testul serologic specific şi eliminarea lor de la donarea de sînge. Pînă acum, prevenirea hepatitei C posttransfuzionale s-a urmărit (cu succes în 50 % din cazuri) prin efectuarea testului GPT la donatori şi eliminarea acelora cu un titru de peste 20 u. În prezent se speră

Scanned with OKEN Scanner

ca prin introducerea testului specific pentru antigenul viral C la donatori să se elimine astfel și riscul hepatitei posttransfuzionale NANB, care formează 90—95% din totalul acestor hepatite.

Tratament. Terapia este similară ca și la hepatitele tip A și B. Nu este clar stabilit locul corticoterapiei în hepatitele cu tendință la cronicizare. Se impune urmărirea atentă a bolnavilor în cursul convalescenței și apoi pînă la 2 ani după normalizarea testelor enzimatice în scopul prevenirii recidivelor și evoluției spre cronicizare.

Recuperarea este similară cu cea din hepatita tip B.

6.1.5. HEPATITA E (HEPATITA NANB DE TIP ENTERAL)

Hepatita E este datorată unui virus specific de 27 nm care determină o hepatită morfologică și biochimică, urmată de apariția de anticorpi specifici. Virusul se transmite pe cale digestivă (alimente, apă), apărînd în cazuri sporadice sau în epidemii hidrice, în Asia, Africa și Europa.

Hepatita E se aseamănă cu hepatita tip A, avînd o evoluție în general favorabilă, dar, uneori mai severă și chiar letală la persoanele subnutrite din unele zone al globului.

6.2. ALTE HEPATITE ACUTE VIRALE

Multe alte virusuri pot produce și ele hepatite acute, dar cu o incidență globală mult mai mică. Unele dintre aceste virusuri produc boli care pot fi asemănătoare cu hepatitele A, B, non A — non B: unele herpes-virusuri (Epstein-Barr, *herpes simplex*, citomegalic, varicela-zoster), enterovirusuri (Coxsackie A și B) și adenovirusuri.

Alte virusuri produc febre hemoragice care sînt infecții sistemice în care hepatita constituie doar una dintre determinări: virusul febrei galbene, arenavirusurile care produc febra de Lassa și febra hemoragică de Argentina și Bolivia, virusurile Marburg și Ebola, care sînt agenții febrelor hemoragice africane. Rareori mai pot produce hepatite acute și unele mixo și paramixovirusuri, reovirusuri, coronavirusuri, virusul rubeolei.

6.2.1. MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

Mononucleoza infecțioasă, boală transmisibilă acută, de obicei benignă ce afectează mai ales copiii mari și tinerii, este determinată de virusul Epstein Bar, din familia *herpetoviridae.*

Virusul EB pătrunde în organism, probabil pe cale orofaringiană, afectînd variate organe sau țesuturi, îndeosebi țesutul limfoid și determinînd modificări morfologice și imunologice caracteristice. De la poarta de intrare, virusul EB are drept țintă limfocitele B, care dezvoltă la suprafață o membrană antigen, care este recunoscută de limfocitele T și stimulează proliferarea lor activă. Cantități enorme de limfocite T activate, determină hiperplazia generalizată a ganglionilor limfatici și infiltrația organelor și țesuturilor: splina,

Scanned with OKEN Scanner

amigdalele, ficatul, rinichii, plămînii, cordul, sistemul nervos central, tegumentele. Infiltrația cu mononucleare în diferite organe duce la hipertrofia acestora.

Tabloul clinic este caracterizat prin : febră (38°—39°), adenopatii generalizate, angină eritematopultacee, splenomegalie (întîlnită în 50—80% din cazuri), hepatomegalie moderată (însoțită în 5—15% din cazuri de un icter net, cu teste hepatice moderat alterate), erupții cutanate maculoeritematoase de tip rubeolic (în 1/3 din cazuri). Se mai notează, mai rar, alte determinări viscerale (miocardice, renale, pulmonare, neurologice) ; acestea sînt de obicei discrete ca manifestare, foarte rar putînd fi severe (meningită, encefalită, mielită, sindrom Guillain-Barré).

Manifestările hepatice. Afectarea ficatului este frecventă, manifestîndu-se de obicei prin hepatomegalie și icter (în 5—15% din cazuri). Icterul sever și prelungit și chiar necroza hepatocelulară fatală au fost raportate rar. Testele inflamatorii hepatice sînt pozitive (teste de disproteinemie pozitive și electroforeza proteinelor cu creștere moderată a alfa- și beta-globulinelor). Testele de citoliză (transaminazele GOT și GPT) sînt moderat pozitive în 90% din cazuri. În cazurile însoțite de icter se notează hiperbilirubinemie conjugată moderată. Prin puncție-biopsie hepatică s-a putut constata în toate cazurile o hepatită interstițială moderată similară cu aspectul morfopatologic din hepatitele virale cu virus A, B, non A-non B.

Se constată o infiltrație cu mononucleare în spațiile porte și în parenhimul hepatic, hiperplazie a celulelor Kupffer, focare de necroză hepatocelulară (mai puțin difuze decît în hepatita virală) ; colestaza este absentă sau moderată. Evoluția spre cronicizare este rară (fig. 47 și 48).

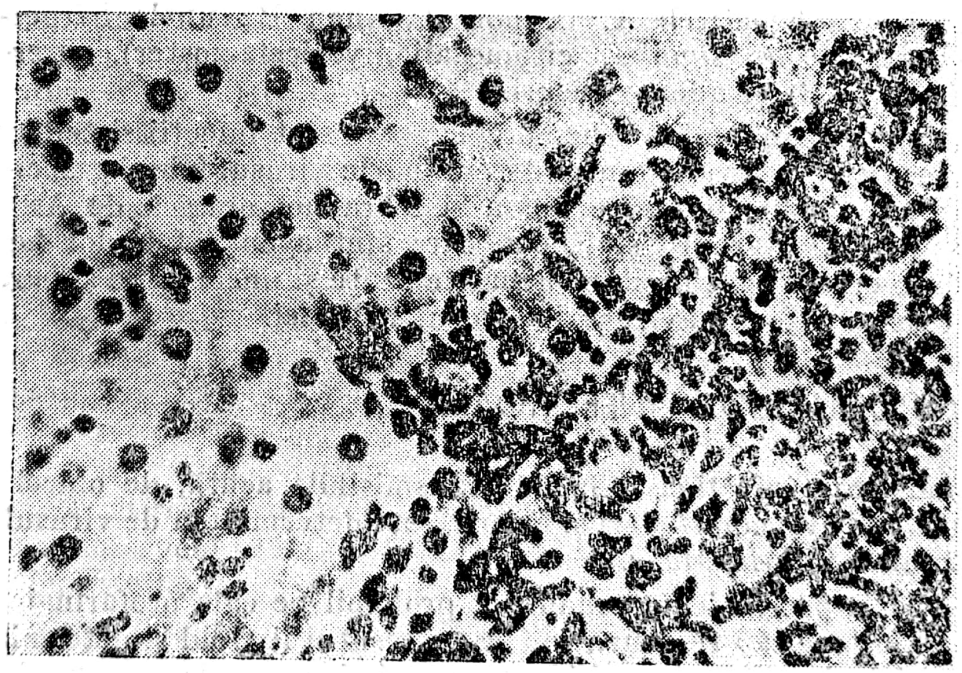


Fig. 47. — Hepatită cronică după mononucleoză infecțioasă. HE × 130. Spațiu port lărgit, cu infiltrație densă formată din numeroase mononucleare care se extind în parenchimul înconjurător, fără graniță clară cu spațiul port. Mai multe cuiburi mici de celule mononucleare în parenchimul hepatic. Prima biopsie hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

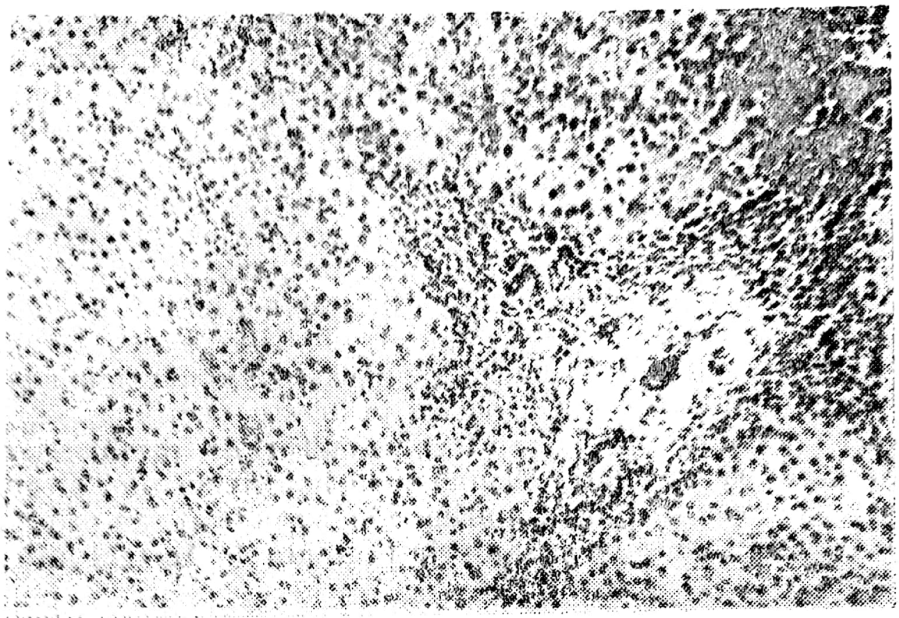


Fig. 48 — Hepatită cronică după mononucleoză infecțioasă. HE × 300. Pătrundere a infiltratului inflamator, format din celule mononucleare, din spațiul port în parenchimul hepatic. A doua biopsie hepatică, un an după prima.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv se face pe date clinice (febră, angină, adenopatie generalizată, hepatosplenomegalie) și pe date hematologice [leucocitoză cu limfomonocitoză pînă la 60—90%, dintre care 10—15% sînt limfocite atipice, care sînt inițial limfocite B și T apoi, foarte repede, în special limfocite T; aceste celule sînt mari (15—25 μm diametru), prezintă citoplasmă hiperbazofilă, nucleu voluminos, adesea aderent la marginea celulei sau la cele două margini opuse (aspect în eșarfă), cu cromatină neregulată și adesea cu 1—2 nucleoli („aspect blastoid")].

Confirmarea diagnosticului se face prin reacția Hăngănuțiu-Deicher-Paul-Bunnel-Davidsohn și prin evidențierea de anticorpi specifici antivirus Epstein-Barr în titru crescut.

În condițiile în care manifestările hepatice sînt proeminente, diagnosticul diferențial trebuie făcut cu infecția cu virus citomegalic și cu hepatitele virale tip A, tip B și non A — non B.

Tratament. În formele comune tratamentul este simptomatic. În formele severe administrarea de corticosteroizi dă rezultate spectaculare.

6.2.2. INFECȚIA CU VIRUS CITOMEGALIC (BOALA INCLUZIILOR CITOMEGALICE)

Infecția cu virus citomegalic poate determina hepatonecroză și inflamație hepatică. Se realizează un tablou de hepatită nespecifică cu prezența de infiltrate inflamatorii cu celule mononucleate, cu rare eozinofile, în regiunile portale și periportale; se poate asocia colestază moderată, necroză moderată a hepatocitelor. Uneori se poate observa și aspectul de hepatită granulomatoasă cu prezența de infiltrate cu celule mononucleate în zonele portale, ce se asociază cu granuloame microscopice diseminate, cu prezența de celule gigante.

Scanned with OKEN Scanner

Virusul citomegalic este uneori responsabil de sindromul mononucleozic sau/şi hepatită acută care apare la 2—4 săptămîni după intervenţii chirurgicale pe cord deschis sau după politransfuzii de sînge. Tabloul clinic, în afara sindromului mononucleozic, se caracterizează prin febră, manifestări cutanate (erupţie maculoasă sau maculopapuloasă), hepatosplenomegalie, icter. Reacţia Hăngănuţiu-Deicher-Paul-Bunnel-Davidsohn este negativă.

Infecţiile cu virus citomegalic sînt în marea majoritate latente. Infecţia latentă cu virus citomegalic se poate generaliza în stadiile avansate, terminale, ale bolilor sistemice severe (hemopatii maligne, boli de colagen) sau sub tratament imunosupresor. La 52—60% dintre bolnavii supuşi terapiei imunosupresive se găseşte virusul citomegalic în exsudatul faringian şi în urină. Nu se cunoaşte gradul afectării hepatice în aceste cazuri.

Izolarea virusului citomegalic se face pe culturi de fibroblaşti, conservate cel puţin o lună după inoculare. Diagnosticul bolii incluziilor citomegalice se stabileşte prin izolarea virusului din urină, sînge sau ficat sau prin prezenţa de anticorpi antivirus citomegalic şi/sau prin prezenţa de Ac IgM faţă de virusul citomegalic.

6.2.3. INFECŢIA CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX

Hepatita herpetică este excepţională ; se întîlneşte în 2/3 din cazuri la copiii cu deficit imun celular. Tabloul clinic se caracterizează prin febră, hepatomegalie, uneori şi icter ; concentraţia transaminazelor serice este constant crescută ; se notează deficit al complexului protrombinic. Se poate observa leucopenie, uneori şi manifestări caracteristice unei coagulări intravasculare diseminate. Diagnosticul se bazează pe coexistenţa herpesului cutanat şi/sau mucos, care este frecvent, fără a fi constant ; în absenţa herpesului diagnosticul se poate stabili prin studiul anatomo-patologic şi virusologic al ficatului, fie prin puncţie-biopsie hepatică, în cazurile favorabile, fie postmortem. Se constată : prezenţa de focare de necroză intralobulară, prezenţa de incluzii intranucleare în hepatocitele de la periferia zonelor de necroză, infiltrate inflamatorii dense (care lipsesc în formele severe cu evoluţie spre deces). Confirmarea diagnosticului se face prin identificarea antigenică a virusului herpetic la nivelul incluziilor intranucleare prin tehnica imunoenzimatică pe secţiuni. Evoluţia este în majoritatea cazurilor mortală ; formele clinice cu evoluţie favorabilă sînt probabil mai puţin rare decît s-ar putea crede (Manoux şi colab.).

6.3. HEPATITE ACUTE DETERMINATE DE ALŢI AGENŢI INFECŢIOŞI

Hepatomegalia, icterul şi anomaliile funcţiilor hepatice, însoţite de teste funcţionale hepatice anormale, pot apărea în cursul evoluţiei şi altor infecţii, dar de obicei manifestările hepatice sînt de importanţă clinică minoră. Mecanismul afectării hepatocelulare este complex. Există agenţi patogeni cu tropism special pentru ficat (leptospirele, brucelele), iar alţii (bacilul Koch) cu răsunet asupra ficatului. Septicemiile cu germeni bacterieni (Gram + sau —, aerobi sau anaerobi) pot să producă determinări hepatice, dar cu frecvenţă şi severitate mult mai reduse decît înaintea erei antibioticelor.

Scanned with OKEN Scanner

6.3.1. LEPTOSPIROZA

Leptospiroza este o boală infecțioasă acută, de severitate foarte variată, determinată de o serie de specii din genul *Leptospira*, transmisibile de la animal la om (de exemplu : *L. icterohemorrhagie* — boala Weil —, *L. canicola* febra canicola —, *L. autumnalis* — febra japoneză de toamnă —, *L. pomona* — boala tinerilor porcari —, *L. grippothyposa* — febra de cîmp, de mlaștină —, *L. hebdomadis* — febra de 7 zile, febra de cîmp —, *L. australis* — febra orezarilor, febra de cîmp —, *L. bataviae* — febra orezarilor).

Epidemiologie. Leptospiroza este o zoonoză răspîndită pe tot globul. Boala apare sporadic, mai ales vara și toamna, dar sînt citate și epidemii. Persoanele cele mai expuse sînt cele care lucrează în regiuni mlăștinoase, în orezării, în mine, unde umiditatea, temperatura relativ constantă și prezența rozătoarelor (șoareci, șobolani) favorizează persistența în natură a leptospirelor. Sînt expuși și cei ce lucrează în contact cu animalele în ferme zootehnice, abatoare, veterinarii, îngrijitorii de animale de laborator etc. Rezervorul și sursele de infecție îl constituie animalele sălbatice și domestice, numeroase fiind gazdele permanente de leptospire. Rozătoarele fac, în general, o boală inaparentă și excretă toată viața leptospire prin urină ; animalele domestice fac o boală clinică cu forme de obicei ușoare. Șobolanii, șoarecii și alte rozătoare sînt gazde obișnuite pentru *L. icterohemorrhagiae*, porcul și bovinele pentru *L. pomona* iar cîinele pentru *L. canicola*.

Transmiterea se face prin contact direct cu sîngele, urina sau organele (în special rinichii) unui animal infectat sau cu solul sau apa contaminate cu leptospire. Pătrunderea în organism se face prin leziuni, chiar superficiale, ale pielii sau prin mucoasa bucofaringiană, nazală, conjunctivală. Contactul se produce în timpul activității la profesiunile expuse sau incidental (băi în sezonul cald în bălți, mlaștini, la pescuit etc.). Infecția este transmisă la om prin alimente, apă și prin băi în ape contaminate. Copiii sînt mai frecvent infectați decît adulții. În unele regiuni, leptospiroza copilului se realizează mai ales prin contactul cu cîinele cu care se joacă, acesta fiind cel mai frecvent mod de transmitere a infecției la copil. Transmiterea transplacentară este posibilă. Contagiozitatea durează cîteva luni la animalele infectate, iar pentru rozătoarele sălbatice toată viața. Omul bolnav este infecțios prin urină, pe durata bolii clinice. Imunitatea dobîndită după boală este slabă.

Anatomie patologică. Leptospiroza este caracterizată prin vasculită extensivă ce afectează vasele sanguine mici din piele, miocard, rinichi, creier și ficat. Leziunile hepatice se traduc prin hepatită difuză cu infiltrație portală, cu necroză hepatocelulară minoră. Pot apare, de asemenea, colecistită și pancreatită.

Tablou clinic. Incubația este de 3—21 zile, de obicei 7—14 zile. Debutul este brusc, cu frison, mialgii generalizate, cefalee, uneori vărsături.

În perioada de stare, evoluția se face bifazic : o primă fază de diseminare sau septicemică și o a doua fază de localizare organică.

Faza septicemică durează, de obicei, o săptămînă și se caracterizează prin următoarele sindroame mai importante :

• *sindromul infecțios :* febră (38—39°), cefalee, mialgii, artralgii, nevralgii (sciatice, brahiale), astenie, adinamie, uneori agitație sau delir, alteori somnolență și prostrație ; aproape constant apar erupții cutanate (maculo-papuloase sau hemoragice) și hiperemie conjunctivală intensă, însoțită de fotofobie ;

Scanned with OKEN Scanner

• *sindromul meningian*: cefalee, redoare de ceafă, modificări ale lcr (de obicei sindromul meningian este discret); manifestările meningiene pot apare la sfîrşitul fazei septicemice;

• *sindromul digestiv*: anorexie, greaţă, vărsături, hepatosplenomegalie; icterul apare către sfîrşitul perioadei septicemice, în formele de leptospiroze icterice;

• *sindromul renal* este constant, caracterizat prin atingere uşoară sub formă de albuminurie şi hematurie, pînă la lezare gravă cu glomerulonefrită severă cu oligoanurie şi insuficienţă renală acută;

• *sindromul sanguin şi umoral*: leucocitoză mare (10 000—50 000 leucocite/mm^3), cu polinucleoză, VSH crescută, fibrinemie crescută.

După 4—10 zile, febra scade şi după o scurtă perioadă de ameliorare de pînă la 3 zile, bolnavul intră în faza secundară (organică) a bolii.

Faza secundară (organică) este foarte variată ca aspect. Febra reapare simultan cu instalarea unor sindroame diferite.

• *Meningita leptospirotică*, frecvent întîlnită, se manifestă prin cefalee, fotofobie, rahialgii, redoare de ceafă. Lcr este opalescent sau xantocrom, cu pleiocitoză, numărul celulelor variind între cîteva zeci şi cîteva sute pe mm^3, la început predominînd polinuclearele, apoi mononuclearele cu aspect polimorf. Evoluţia meningitei leptospirotice nu este gravă.

• *Sindromul hepatorenal* poate evolua spre forme severe. Icterul se intensifică, iar hepatomegalia devine mai evidentă. Deseori survin *manifestări hemoragice*, fie limitate — cutaneo-mucoase —, fie ca hemoragii digestive majore, grave (hematemeză, melenă).

• *Insuficienţa renală* devine manifestă, cu creşterea progresivă a azotemiei, dar de obicei cu diureza conservată.

Convalescenţa survine după 2—3—4 săptămîni de la debut.

Forme clinice. În raport cu localizările şi cu simptomatologia prezentată, leptospirozele se împart în forme cu icter şi forme fără icter.

Formele cu icter se caracterizează printr-o atingere hepatică importantă, alături de o atingere renală gravă. Prototipul formelor icterice este reprezentat de *leptospiroza icterohemoragică*, determinată de *L. ictero hemorrhagiae*, în cele mai multe cazuri, şi mai rar de *L. canicola* sau de *L. pomona*. Caracteristice pentru această formă sînt icterul, hemoragiile şi insuficienţa renală acută. Ficatul este mărit de volum, icterul este intens, franc, rubiniu sau portocaliu. Transaminaza glutamicpiruvică este normală sau uşor crescută. Electroforeza proteinelor plasmatice arată hipoalbuminemie şi hipergammaglobulinemie. Insuficienţa renală acută poate fi gravă, cu oligurie, albuminurie, cilindrurie, azotemie severă. Sînt prezente manifestările hemoragice (hemoragii cutanate, melenă, hemoptizii etc.).

În cadrul leptospirozelor fără icter se descriu: forme benigne cu tablou pseudogripal; forme meningiene cu tabloul unei meningite seroase acute; forme atipice cu un mare polimorfism clinic (forme tifoidice, forme gripale, forme fruste); infecţii inaparente, aproape la fel de frecvente ca cele cu manifestări clinice, diagnosticul fiind stabilit numai serologic, cu ocazia unor anchete în focare de leptospiroze.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe date epidemiologice, date clinice şi date de laborator. Examenele specifice de laborator (izolarea

Scanned with OKEN Scanner

ieptospirei prin culturi din sînge în prima săptămînă de boală și din urină în a doua săptămînă de boală ; reacția de fixare a complementului (reacția de aglutinare-liză) sau testul ELISA cu antigene specifice stabilește diagnosticul.

Tratament. Tratamentul de bază constă în administrarea de penicilină G, 5 — 10 milioane unități/zi sau tetracicline, (minociclină, doxiciclină), pe o durată de 7 — 10 zile. Se asociază tratamentul patogenic ce se adresează icterului, insuficienței renale, insuficienței miocardice, sindromului hemoragic.

6.3.2. BRUCELOZA

Afectarea ficatului în evoluția brucelozei îmbracă forme diferite. În faza acută, precoce, a bolii se înregistrează o reacție hepatică cunoscută sub numele de „hepatom melitococic" și manifestată clinic prin : inapetență, tulburări digestive, urini colurice, hepatomegalie. Uneori, afectarea hepatică se poate prezenta cu tabloul unei hepatite virale acute tip A. Episodul hepatitic reactiv durează de la cîteva zile pînă la 3 săptămîni. Substratul lezional constă în congestie sinusoidală, hiperplazie kupfferiană și uneori început de nodulație hepatică. În luna a 3-a de evoluție se observă hepatosplenomegalie însoțită de icter și manifestări hemoragice. Se asociază manifestări osoase, cardiace, pulmonare, nervoase etc. Puncția-biopsie hepatică pune în evidență hiperplazia celulelor Kupffer, lărgirea spațiilor Disse, congestie sinusoidală și diferite grade de distrofie hepatocitară. Într-un stadiu mai avansat se formează granuloame din celule Kupffer, celule epiteloide, limfocite, monocite și uneori plasmocite și celule Langhans. Stadiul lezional granulomatos este, de asemenea, compatibil cu remisiunea completă.

Forma hepatică malignă a bolii îmbracă aspectul de hepatită necrotică. Tabloul clinic se caracterizează prin icter, hepatomegalie, insuficiență cardiorenală, manifestări hemoragice. Evoluția este aproape în toate cazurile letală. Din fericire această formă este în prezent rar întîlnită.

Diagnosticul de laborator al brucelozei se face cu ajutorul hemoculturii pe medii speciale, al intradermoreacției la melitină, al seroreacției Wright, al reacției de fixare a complementului și imunofluorescenței indirecte.

Tratamentul cu tetracicline (doxiciclină, minociclină), rifampicină și în ultimii ani cu trimetoprin dă rezultate foarte bune.

6.3.3. TUBERCULOZA HEPATICĂ

Tuberculoza congenitală a ficatului a fost descrisă în cadrul hepatitelor nou-născutului (a se vedea cap. 5.1.3).

Tuberculoza secundară a ficatului este rar întîlnită în prezent. În cazurile de tuberculoză de primoinfecție diseminate, PBH pune în evidență deseori granuloame (fig. 49). Leziunile sînt de tip folicular, foliculii fiind localizați, mai ales în zonele centrolobulare, alcătuiți din celule epiteloide și celule gigante și se asociază cu necroză cazeoasă ; bacilul Koch poate fi prezent. Pe plan clinic se poate manifesta prin hepatosplenomegalie și icter. Testele funcționale hepatice sînt moderat alterate. Sub tratament tuberculastatic manifestările clinice dispar rapid, în timp ce leziunile hepatice se remit încet.

Scanned with OKEN Scanner

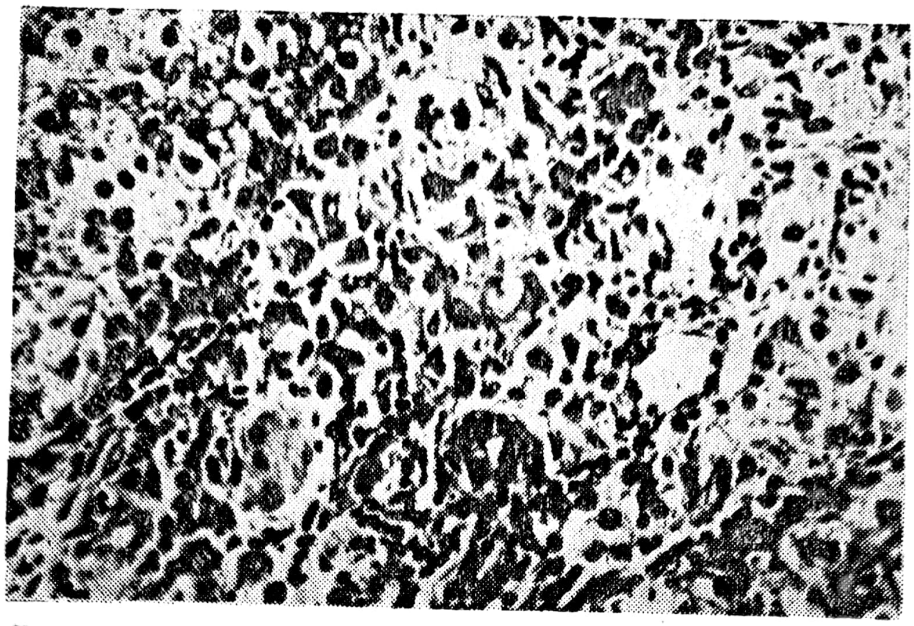


Fig. 49 — Hepatită granulomatoasă de etiologie tuberculoasă. HE × 200. În spaţiul port lărgit noduli epiteloizi cu unele celule de tip Langhans. Reacţie inflamatorie limfoidă săracă.

6.3.4. SIFILISUL HEPATIC

Hepatita din sifilisul congenital precoce a fost descrisă în cadrul hepatitelor nou-născutului (a se vedea cap. 5.1.4).

Sifilisul congenital tardiv al ficatului este extrem de rar. În această situaţie leziunile hepatice sînt de tipul gomelor sifilitice sau modificărilor fibrotice difuze. Pe plan clinic se notează febră, hepatosplenomegalie, icter, ascită. Diagnosticul se bazează pe evidenţierea stigmatelor de sifilis congenital (dinţi Hutschinson, keratită interstiţială, surditate, hidartroză bilaterală a genunchilor, tibie „în iatagan" etc.). Testele serologice confirmă diagnosticul. Tratamentul este identic cu al sifilisului cîştigat în perioada terţiară.

6.3.5. SEPTICEMIILE ŞI FICATUL

Hepatita acută icterigenă sau anicterică reprezintă o manifestare comună în cadrul septicemiilor ; este observată în diseminarea hematogenă a germenilor bacterieni. Icterul apare în primele zile ale septicemiei şi se însoţeşte de hepatomegalie moderată. Hiperbilirubinemia este mixtă şi se asociază cu teste de citoliză şi de insuficienţă hepatocelulară pozitive. Puncţia-biopsie hepatică evidenţiază prezenţa de infiltrate limfoplasmocitare şi granulocitare în spaţiile Kiernan ; necrozele şi microabcesele sînt rar întîlnite. Un factor important în producerea icterului este hemoliza.

Tipul germenilor bacterieni responsabili de septicemie imprimă unele particularităţi hepatitei. Prognosticul hepatitei din cadrul septicemiilor este în prezent ameliorat prin aplicarea unei terapii antiinfecţioase adecvate.

6.3.6. ABCESUL HEPATIC

Abcesul hepatic piogenic este rezultatul invadării ficatului de către germenii piogeni. Abcesul hepatic poate fi unic sau multiplu. Din fericire abcesele hepatice sînt rar întîlnite la copil.

Scanned with OKEN Scanner

Abcesele hepatice pot fi o complicație în cadrul septicemiei, în particular la copiii cu imunodepresie (la copiii cu leucemie, la cei ce primesc tratamente cu imunosupresoare, în hipo și agamaglobulinemie, în boala granulomatoasă cronică). Abcesul hepatic poate fi, de asemenea, consecința inflamațiilor intraabdominale (apendicită, peritonită apendiculară, colangită supurativă, infecții ale pancreasului, splinei etc.), traumatismelor abdominale cu plagă penetrantă a ficatului.

Agenții patogeni incriminați sînt: stafilococul, streptococul (aerob și anaerob), *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Bacteroides funduliformis*, mai rar *Salmonella typhi*. Pot fi în cauză, de asemenea și infecții cu agenți patogeni asociați. Ocazional, ei sînt *Actinomyces*, *Nocardia* și *Candida albicans*.

Abcesele hepatice pot fi izolate, mari, bine incapsulate. Abcesele multiple rezultă din invadarea ficatului pe cale portală, arterială sau biliară. Histopatologic se constată o zonă necrotică centrală, cu detritusuri celulare, înconjurată de un infiltrat granulocitar și mai tîrziu limfocitar; în jur apare o proliferare fibroblastică responsabilă de formarea capsulei abcesului. Cînd infecția se produce pe cale biliară, leziunile sînt concentrate în jurul căilor biliare. Majoritatea abceselor hepatice piogene secundare unor procese infecțioase intraabdominale sau septicemiei sînt localizate în lobul hepatic drept.

Manifestările clinice inițiale sînt frecvent nespecifice și constau în febră, astenie, anorexie, scădere în greutate, greață și vagi dureri abdominale în etajul superior. Un istoric anterior de infecție intraabdominală, traumatism abdominal sau intervenție chirurgicală pe căile biliare suspicionează diagnosticul. Din nefericire, multe cazuri sînt diagnosticate la necropsie.

Hepatomegalia asociată cu sensibilitate la palparea profundă în hipocondrul drept constituie cele mai utile semne clinice. Din nefericire, durerea la palpare în hipocondrul drept poate fi dificil de apreciat la copilul mic. Icterul este un semn obișnuit al abceselor însoțite de colangită obstructivă și al abceselor multiple de origine pileflebitică. Paloarea, scăderea în greutate, diminuarea mișcărilor respiratorii la nivelul hemitoracelui drept sînt ocazional prezente.

Testele funcționale hepatice standard sînt de obicei nemodificate. În unele cazuri, bilirubina serică este crescută, albumina serică este scăzută și fosfatazele alcaline crescute. Se notează VSH accelerată și leucocitoză cu polinucleoză; în unele cazuri leucocitoza poate fi normală. O creștere a concentrației vitaminei B_{12} în serul sanguin este — după unii autori — un indicator util în diagnosticul abcesului hepatic. Radiologic se constată umbra hepatică mărită, ridicarea și mobilitatea redusă a hemidiafragmului drept, uneori obstruarea sinusului costodiafragmatic drept sau semne de atelectazie a bazei pulmonare drepte și deplasarea stomacului spre stînga. Scintigrama și ultrasonografia oferă imagini lacunare excelente în abcesul hepatic. Cele mai utile investigații sînt tomografia axială computerizată și angiografia. Arteriografia hepatică, cea mai valoroasă investigație în abcesul hepatic, evidențiază o zonă avasculară în jurul căreia vasele sanguine sînt deformate (aspect evident în faza sinusoidală a arteriografiei).

Tratamentul constă în drenaj chirurgical și antibiotice. Dacă abcesele sînt multiple, dar localizate într-un lob al ficatului, poate fi necesară o lobectomie parțială sau totală.

Scanned with OKEN Scanner

7. Boli generale cu determinare hepatică însoţite de icter cu hiperbilirubinemie conjugată

O serie de boli generale pot prezenta în evoluţia lor o afectare a ficatului, mai mult sau mai puţin severă, însoţită de subicter sau icter cu hiperbilirubinemie conjugată.

În cadrul acestor afecţiuni cităm :

— boli ale ţesutului conjunctiv* : artrita cronică juvenilă, sclerodermia, poliarterita nodoasă ;

— boli inflamatorii ale tubului digestiv : colita ulceroasă, maladia Crohn ;

— mucoviscidoza ;

— histiocitoza X (forma generalizată acută sau subacută : boala Letterer-Siwe).

Artrita cronică juvenilă. În cadrul manifestărilor extraarticulare, artrita cronică juvenilă se asociază într-o proporţie de 13—15% (la adulţi mai frecvent) cu manifestări hepatice : hepatosplenomegalie, subicter, creşterea moderată a transaminazelor serice şi a bilirubinei serice, retenţie discretă de BSP, scăderea activităţii complexului protrombinic. Participarea hepatică predomină în formele sistemice şi febrile ale bolii. În cursul terapiei antiinflamatorii (în special cu acid acetil salicilic) se constată relativ frecvent hepatomegalie însoţită de creşterea moderată a transaminazelor serice, neasociată însă cu icter sau alte manifestări hepatice. Histopatologic se constată infiltraţie periportală limfohistocitară nespecifică.

Sclerodermia. La adult s-a descris prezenţa unei participări hepatice cu tablou de hepatită cronică activă sau ciroză biliară primitivă.

Poliarterita nodoasă. În cadrul tabloului clinic polimorf al bolii s-au descris manifestări hepatice variate : hepatită acută $AgHB_s$ pozitivă (asociată sau nu cu glomerulonefrită extramembranoasă), hepatită cronică (ce poate evolua uneori spre ciroză).

---

* Participarea hepatică în lupusul eritematos sistemic se traduce prin hepatomegalie izolată sau asociată cu splenomegalie. Nu se însoţeşte de icter. Testele funcţionale sînt în mod obişnuit normale. Histologic leziunile sînt nespecifice : steatoză cu sau fără semne de leziuni reactive, foarte rar zone de necroză şi reacţie inflamatorie.

Dermatomiozita se însoţeşte excepţional de participare hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Ca o consecință a angeitei necrozante difuze a arterelor de calibru mijlociu și mic, unii autori au descris la nivel hepatic leziuni de infarct, traduse clinic prin apariția unui icter, de intensitate variabilă, asociat uneori cu hemosau coleperitoneu ; în acest caz diagnosticul se confirmă prin arteriografie, care poate evidenția prezența a numeroase microanevrisme (de aceea PHB este periculoasă).

Colita ulceroasă. Ficatul este sediul cel mai frecvent al manifestărilor extraintestinale ale colitei ulceroase. Afectarea hepatică apare mai frecvent cînd colita ulceroasă debutează la copil ; manifestările hepatice pot apărea însă mai tîrziu, la adult. Paradoxal, unii copii pot să prezinte manifestări hepatice anterior simptomelor intestinale ale bolii. Leziunile sînt : pericolangiolita*, colangita sclerozantă, hepatita cronică activă, ciroza biliară. Manifestările clinice hepatice sînt frecvent asimptomatice sau fruste ; ele se traduc prin hepatomegalie moderată, creșterea fosfatazelor alcaline și a gammaglutamiltransferazei. Mai rar, apar episoade de colestază însoțite de febră și icter ; acestea pot dura săptămîni sau luni. Colangita sclerozantă se traduce prin colestază prelungită. Diagnosticul colangitei sclerozante este precizat prin colangiografie percutană și prin colangiopancreatografie retrogradă prin cateterismul papilei. Manifestările clinice ale hepatitei cronice active și cirozei hepatice sînt similare cu cele descrise la cap. „Hepatitele cronice" și „Cirozele hepatice".

Maladia Crohn. Afectarea hepatică ocupă un loc important în tabloul clinic al bolii Crohn. În localizarea colică a bolii Crohn afectarea hepatică se poate traduce prin prezența unei pericolangite, colangite sclerozante, hepatite cronice active sau a unei hepatite granulomatoase (fig. 50). În localizarea sa ileală, boala Crohn se poate asocia cu litiaza biliară. Manifestările clinice hepatice sînt similare cu cele întîlnite în colita ulceroasă. Dintre examenele funcționale hepatice sînt în special perturbate testele excretobiliare, fosfatazele alcaline, testul de retenție al BSP.

Mucoviscidoza. Afectarea hepatică în mucoviscidoză este consecința creșterii vîscozității și hipertoniei mucusului care antrenează obstrucția canaliculelor biliare prin concrețiuni eozinofile. Manifestările hepatice ale mucoviscidozei debutează imediat postnatal pînă la vîrsta de 4 săptămîni printr-un icter colestatic. Icterul este însoțit de urini închise la culoare și de scaune decolorate. Hepatomegalia nu este evidentă. Bilirubinemia conjugată este crescută ; aminotransferazele sînt la valori de 2—3 ori mai mari decît cele normale, iar fosfatazele alcaline sînt la limita superioară a normalului. Icterul durează de la 4 la 52 de săptămîni. Decesul prin insuficiență hepatică se produce în 4 din 10 cazuri pînă la vîrsta de 3 ani. Diagnosticul este suspectat de anamneză care evidențiază un ileus meconial sau de prezența de albumină în exces în meconiu *(Meconium test)*. În absența unui istoric caracteristic, determinarea concentrației electroliților în sudoare va confirma sau infirma diagnosticul.

La copilul mare și adolescent frecvența manifestărilor clinice hepatice în fibroza chistică de pancreas variază între 2 și 20%. Manifestările clinice sînt

---

* Pericolangiolita ar reprezenta stadiul precoce, pur intrahepatic, al colangitei sclerozante primitive. Nici una din ipotezele patogenice emise (bacteriemie portală, rolul acidului litocholic, reacție imună sau tulburări ale metabolismului cuprului) nu a fost verificată. Apariția colangitei sclerozante primitive este un factor de prognostic sever.

Scanned with OKEN Scanner

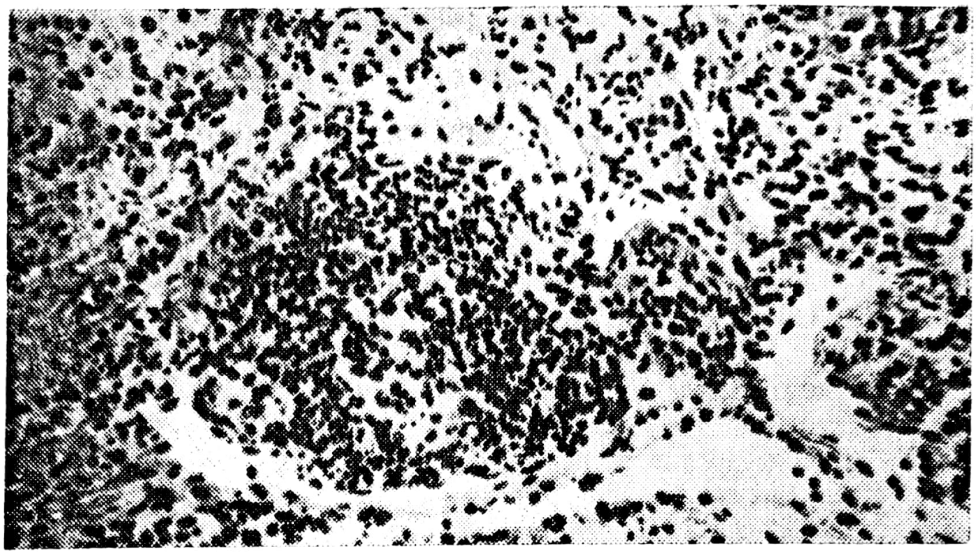


Fig. 50 — Maladie Crohn cu hepatopatie. Ficat. HE × 270. Granulom constituit din celule mononucleate și rare celule epiteloide într-un spațiu port.

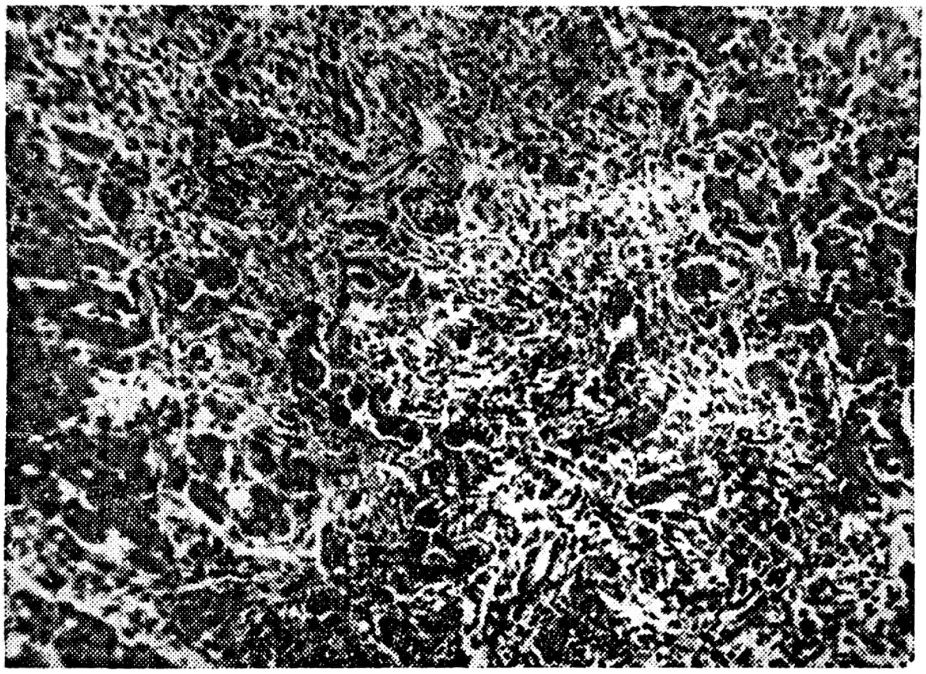


Fig. 51 — Fibroză chistică de pancreas. Ficat. Ciroză insulară portală cu numeroase canalicule biliare obstruate prin concreţiuni amorfe, acidofile.

cele ale cirozei. Leziunile hepatice evoluează în trei stadii. Primul stadiu este constituit de ciroza biliară focală (Bodian), care este observată la aprox. 50% din copiii care supravieţuiesc mai mulţi ani. Macroscopic, ciroza biliară focală se traduce prin prezenţa de mici depresiuni situate subcapsular, de culoare verde, şi în cazurile mai avansate prin lobulaţie multiplă. Microscopic (fig. 51) se constată prezenţa de trombi biliari, formaţi din mucus vîscos, proliferarea şi dilatarea canaliculelor biliare şi fibroză pericanaliculară, a cărei importanţă se corelează direct cu vîrsta copilului. În stadiul al doilea se realizează coalescenţa spaţiilor porte cu colaps lobular, fibroză marcată şi regene-

Scanned with OKEN Scanner

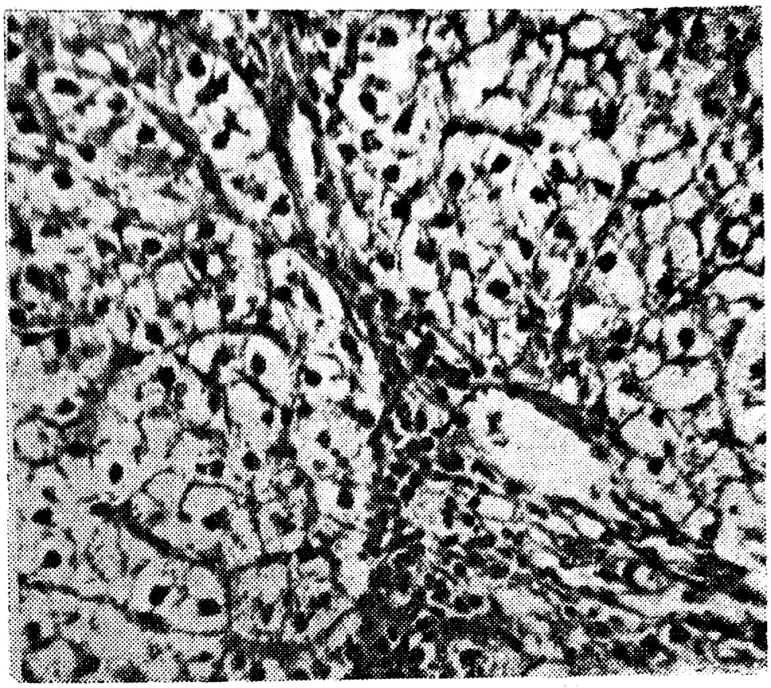


Fig. 52 — Boala Letterer-Siwe. Ficat HE × 40. Hiperplazie fibrocitară și ușoară infiltrare limfoidă a spațiului port. Leziuni celulare moderate (degenerescență hidropică).

rare multinodulară. Ultimul stadiu — al 3-lea — este constituit de ciroza postnecrotică micronodulară, caracterizat prin generalizarea dezorganizării arhitecturii hepatice și a formării septurilor conjunctive groase. Simptomatologia hepatică este frecvent minoră : hepatomegalie moderată, uneori subicter, discretă retenție de BSP și creșterea fosfatazelor alcaline. Bilirubina este rareori crescută ; transaminazele rămîn de regulă în limite normale în stadiile incipiente ale bolii. Stadiul final al afectării hepatice este ciroza hepatică multilobulară, care se însoțește de icter, hipoalbuminemie, hipoprotrombinemie, hipersplenism, hemoragii prin ruperea varicelor esofagiene și comă hepatică.

Histiocitoza X. În forma generalizată acută sau subacută, cunoscută sub denumirea de boala Letterer-Siwe, afectarea hepatică este constantă. Hepatomegalia este prezentă (ficatul depășește marginea costală cu cîțiva centimetri), se asociază cu splenomegalie, uneori cu icter, ascită. Prezența de semne de disfuncție hepatică este considerată ca un element de prognostic defavorabil. Histologic, la nivelul ficatului se constată : proliferare histiocitară și plasmocitară moderată la nivelul canaliculelor biliare și spațiilor porte, alături de fibroză portală (fig. 52).

Scanned with OKEN Scanner

8. Bolile parazitare ale ficatului şi căilor biliare însoţite de icter cu bilirubină conjugată

8.1. PARAZITOZE ÎNSOŢITE DE AFECTAREA CĂILOR BILIARE INTRA- SAU EXTRAHEPATICE

Paraziţii ce pot acţiona asupra ficatului afectînd căile biliare sînt reprezentaţi de Giardia-Lamblia şi ascarizi.

Giardia-Lamblia poate fi găsită în bilă şi să stea la originea unei angiocolecistite. Trebuie reţinut şi rolul agravant al giardiozei atunci cînd se asociază unei hepatite cronice.

Ascaridul adult, atunci cînd se angajează în canalul coledoc plecînd din duoden, poate constitui un obstacol biliar şi poate astfel determina apariţia în amonte a unui abces. Caroli consideră ascaridioza biliară drept cauza majoră a sindromului coledocian la copil. Prezenţa ascarizilor în duoden, semnalată la examenul radiologic, trebuie să atragă atenţia asupra unei eventuale ascaridioze hepato-biliare, mai ales cînd şi ouăle parazitului se găsesc în bilă.

8.2. PARAZITOZE CU AFECTARE HEPATICĂ IZOLATĂ SAU DETERMINANTĂ*

8.2.1. AMIBIAZA

În ambiază localizarea hepatică este totdeauna secundară unei afectări intestinale latente sau patente. Intestinul este în acest caz locul din care pleacă embolusuri parazitare pînă la vasele porte. Boala hepatică evoluează în mai multe stadii. Se observă, iniţial, un stadiu de hepatită difuză (cu prezenţa la nivelul ficatului a unor focare de necroză diseminate) căruia îi poate urma un stadiu de abcedare prin coalescenţa microabceselor.

Tabloul clinic al bolii este dominat de durerea intensă în hipocondrul drept, căreia i se asociază alterarea stării generale, febră şi mai rar icter. Examenul obiectiv evidenţiază existenţa unui ficat mare, neted, dureros la palpare. În 30% din cazuri se asociază un sindrom pleuropulmonar la baza dreaptă. Formele supraacute de boală, cu necroză hepatică masivă, sînt

* Bilharzioza (schistozomiaza) nu se însoţeşte de icter la copil.

Scanned with OKEN Scanner

observate la copiii malnutriți. În stadiul de abcedare pot să apară semne de compresiune cu icter colestatic sau, mai rar, se poate produce ruptura abcesului în organele vecine.

Datele paraclinice nu sînt în totalitate specifice. Se poate constata existența unui sindrom inflamator, cu VSH totdeauna mare, cu hiperleucocitoză și polinucleoză. Probele funcționale hepatice sînt normale sau discret alterate. Examenul radiologic pulmonar evidențiază imobilitatea cupolei diafragmatice drepte.

Diagnosticul se completează prin efectuarea scintigrafiei hepatice care, în raport cu incidența, va evidenția prezența uneia sau mai multor lacune, atunci cînd abcesul este colectat. Ecotomografia furnizează date similare. Splenoportografia și arteriografia sînt necesare înaintea unei decizii chirurgicale.

Examenul parazitologic al scaunului este rareori pozitiv și din acest motiv nu constituie decît un element secundar de diagnostic : negativ, el este fără valoare. Puncția bioptică hepatică este indicată atunci cînd scintigrafia și testele imunologice nu pot fi practicate.

În prezent diagnosticul se pune pe teste serologice : imunofluorescența și hemaglutinarea pasivă, care nu sînt pozitive în titru crescut decît în amibiaza viscerală. Diminuarea titrului de anticorpi se face în 3—4 luni după începerea tratamentului.

Tratamentul medical este totdeauna indicat chiar în caz de abces colectat. Se folosește Dehidroemetina (1 mg/kg/zi, subcutanat, 10 zile) sau Metronidazol (Flagyl) care este electiv concentrat de către ficat (30—50 mg pe kg/zi, 10 zile, *per os*). Rareori este necesar drenajul chirurgical al abceselor.

Evoluția este cel mai adesea favorabilă, deși imaginile lacunare scintigrafice pot persista 6 luni.

8.2.2. ECHINOCOCOZA (HIDATIOZA, CHISTUL HIDATIC)

Localizarea hepatică a chistului hidatic este în legătură directă cu condițiile de viață. Este rară în Franța, frecventă în Spania și Portugalia, foarte frecventă în Maghreb, Australia, America de Sud. La copil localizarea pulmonară pare mai frecventă decît cea hepatică. Dezvoltarea chistului este lentă dar, în zonele endemice, se poate manifesta prin hepatomegalie precoce de la vîrsta de 3 ani. Localizarea hepatică este mult timp latentă, uneori fiind recunoscută cu prilejul unui bilanț extensiv practicat ca urmare a evidențierii unui chist hidatic pulmonar.

Clinic. Localizarea la nivelul ficatului se traduce în formele necomplicate, printr-o hepatomegalie omogenă, predominent la nivelul lobului drept sau heterogenă, dînd în acest caz un aspect boselat ficatului (necesitatea diferențierii de neoplasme secundare ale ficatului).

Complicațiile uneori revelatoare, sînt la această vîrstă mai frecvent determinate de compresiune decît de ruptură și sînt reprezentate de : icter colestatic, hipertensiune portală. Fisurarea chistului se exprimă prin dureri ce pot îmbrăca aspectul unei colici hepatice, însoțindu-se de icter recidivant cu colangită. Ruptura în peritoneu determină instalarea unui tablou de abdomen acut chirurgical, cu contractură abdominală, stare de șoc, manifestări anafilactice. Ca urmare a rupturii se va constitui o hidatidoperitonită localizată sau difuză.

Scanned with OKEN Scanner

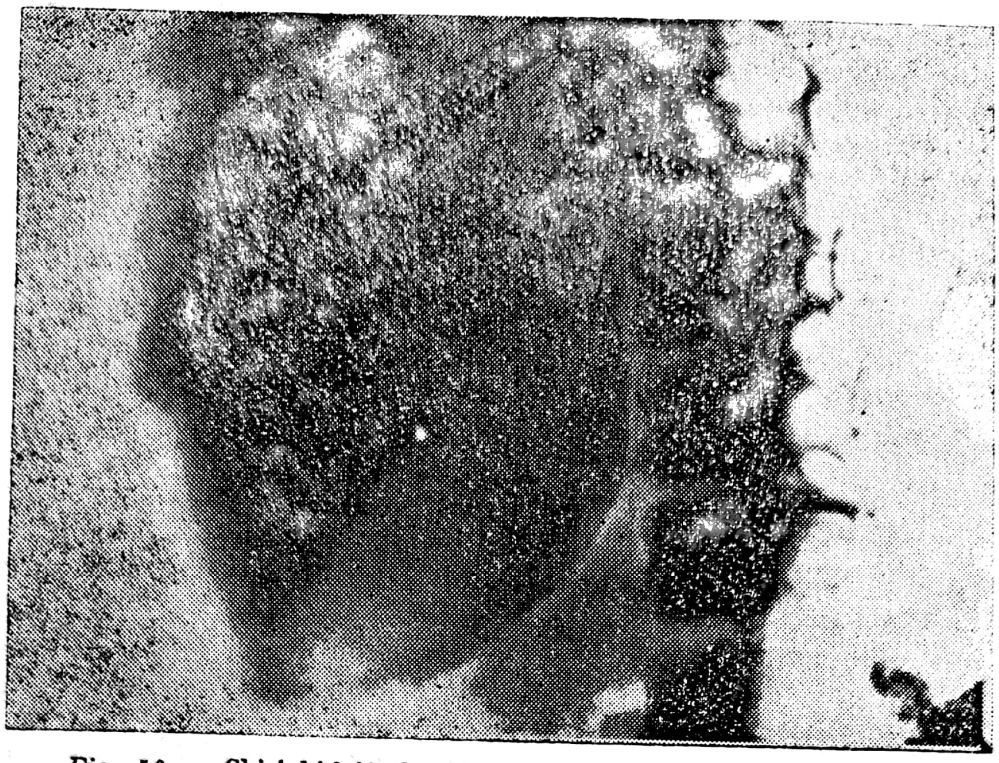


Fig. 53 — Chist hidatic hepatic. Se evidenţiază arcul de calcifiere al chistului.

Diagnosticul pozitiv se va stabili prin coroborarea datelor clinice cu cele obţinute prin examene paraclinice. Examenul radiologic are valoare numai atunci cînd evidenţiază prezenţa unui chist hidatic pulmonar. Uneori se poate constata prezenţa unei anomalii a cupolei diafragmatice drepte, dar interpretarea ei este adesea dificilă. Calcificările perichistice sînt rare la copil (fig. 53). Puncţia chistului este contraindicată. Ecotomografia localizează masa lichidiană a chistului. Scintigrafia este de asemenea extrem de utilă în diagnosticul bolii, evidenţiind o lacună hipofixantă atunci cînd chistul este mare. Dacă chistele sînt mici scintigrafia poate fi normală. Splenoportografia şi arteriografia sînt indispensabile înaintea intervenţiei chirurgicale în vederea alegerii metodei chirurgicale cele mai adecvate în raport cu situaţia locală. În general probele funcţionale hepatice sînt normale. Ele pot fi modificate atunci cînd apar complicaţii hepatice ale chistului. Eozinofilia poate fi normală sau puţin crescută. Intradermoreacţia Casoni a fost abandonată fiind mai puţin fidelă.

În prezent se utilizează RFC, reacţia de hemoglutinare, reacţia în imunofluorescenţă, imunoelectroforeza şi metoda enzimo-imunologică.

Evoluţia bolii se caracterizează prin riscul crescut al complicaţiilor posibile: compresiune, ruptură, suprainfecţii şi uneori afectarea progresivă a parenchimului hepatic cu constituirea de fibroză.

Tratament. Orice chist hidatic recunoscut trebuie operat. Tehnicile chirurgicale propuse sînt multiple, dar pentru a fi eficace trebuie să îndepărteze membrana proligeră şi adventicea care poate conţine vezicule exogene. Toate tentativele de tratament medical au rămas fără rezultat. Unii autori citează o oarecare valoare a Mebendazolului în anumite situaţii.

Scanned with OKEN Scanner

8.2.3. DISTOMATOZA

Distomatoza este determinată de *Fasciola hepatica*. Contaminarea se face prin ingerarea formelor parazitare fixate pe mici resturi vegetale suspendate în apa de băut. Boala este esențial rurală și cel mai adesea familială. Evoluția sa se face în două faze succesive :

Perioada de invazie, ce începe la un interval variabil de la contaminare, realizează un tablou de hepatită toxiinfecțioasă. Se traduce din punct de vedere clinic prin dureri la nivelul hipocondrului drept, subicter, hepatomegalie discretă, febră neregulată. Se mai pot asocia și manifestări alergice, cum ar fi : erupții diverse, crize astmatiforme, necroze cutanate, semne neurologice piramidale sau periferice. Această fază corespunde migrării larvei în interiorul parenchimului hepatic.

Perioada de stare survine, în absența tratamentului, după o remisiune. Ea corespunde localizării intracanaliculare a formei adulte. Tabloul clinic este acela al unui obstacol biliar cu puseuri de icter colestatic, colangită, colicihepatice și febră oscilantă.

Examenele complementare utilizate pentru stabilirea diagnosticului depind de stadiul de evoluție al bolii. În perioada de stare, semnele de colestază sînt nete (pigmenți biliari în urină, bilirubinemia conjugată crescută). Un semn important este eozinofilia crescută (uneori atinge cifre de peste 80%). Sînt cazuri însă care evoluează cu un număr normal de eozinofile sau chiar cu aneozinofilie. Punerea în evidență a ouălor de paraziți nu este posibilă decît în această fază ; ouăle se caută în scaun și în bilă, obținută prin tubaj duodenal și supusă unor tehnici de îmbogățire. Testele serologice au cea mai mare valoare în perioada de invazie. Imunoelectroforeza este cea mai specifică dintre ele ; fidelitatea ei diminuă în perioada de stare. Foarte utile sînt dozarea Ig E totale și specifice și cercetarea antigenelor distomiene circulante.

Tratament. Medicamentul cel mai activ în faza de invazie este emetina (1 mg/kg/zi, 10 zile, subcutanat). În perioada de stare se poate administra fenantrolin-quinonă (Entobex) în doză de 10 mg/kg/zi, *per os*, 10 zile.

Intervenția chirurgicală poate fi indicată în caz de icter colestatic prelungit cu colangită care nu cedează la tratamentul medical.

8.2.4. DISTOMATOZELE EXTREMULUI ORIENT (OPISTORCHIAZELE)

Determină o afectare hepatică analoagă, dar adesea mai marcată, ca urmare a unui parazitism mai intens. Puseurilor de colangită le urmează în evoluție ciroza biliară cu hipertensiune portală și decompensare hepatică. Această parazitoză favorizează cancerul primitiv hepatic. Diagnosticul se bazează pe : noțiunea de endemie, prezența eozinofiliei, ouălor în scaun, perturbărilor funcționale hepatice și pe serologia specifică.

Tratamentul constă în : Praziquantel, Tredemine (Niclosamid).

Scanned with OKEN Scanner

9. Hepatopatiile toxice

Frecvența hepatopatiilor toxice la copil este relativ mică, dacă se ia în considerare numărul de cazuri publicate.

Datele privind frecvența hepatopatiilor toxice sînt însă neconcludente, dat fiind faptul că : formele benigne trec neobservate sau nu sînt spitalizate și nici orientate spre centre specializate ; intoxicațiile acute grave au ca simptomatologie dominantă manifestările neurologice sau cardiocirculatorii, eventualele perturbări ale funcției hepatice trecînd pe planul doi al preocupărilor și fiind de asemenea dificil de cercetat datorită coexistenței lor cu tulburările circulatorii.

Cercetarea sistematică a originii toxice a unui tablou de hepatită la copil, duce la recunoașterea unui mare număr de cazuri, totuși, intoxicațiile medicamentoase sînt diferite față de adult (la care incidența este de 7% pe diferite serii). Anumite hepatopatii toxice publicate la adult nu sînt descrise la copil, deoarece, pe de o parte unele droguri nu se utilizează în practica pediatrică, iar pe de altă parte, la adult vulnerabilitatea hepatică este mai mare datorită prezenței factorilor favoritanți (etilismul de exemplu).

În lipsa unor date statistice elocvente, ipoteza sus menționată este foarte fragilă și se consideră că toate drogurile ce pot da loc la accidente hepatice la adult, trebuie considerate ca potențial toxice și la copil.

Tipuri și mecanisme. Se obișnuiește de a se opune 2 mari tipuri de hepatopatii toxice, corespunzînd la două grupuri de cauze : „hepatopatii previzibile" și „hepatopatii neprevizibile". „Hepatopatiile previzibile" sînt consecința de obicei a absorbției accidentale de toxice industriale sau vegetale. Caracteristicile lor sînt : pot fi reproductibile la toți indivizii, determină totdeauna aceleași leziuni, survin după o expunere în general mică, sînt dependente de doza toxicului (prototip : tetraclorura de carbon).

„Hepatopatiile neprevizibile" sînt în principal de origine medicamentoasă, afectînd un număr foarte mic de indivizi expuși chiar la doze uzuale succesive. Sînt explicate printr-un mecanism imunoalergic și prin existența unei particularități metabolice individuale.

Aceste două tipuri nu țin seama de toate situațiile ; în realitate mecanismele toxicității hepatice sînt foarte diverse.

Scanned with OKEN Scanner

9.1. SINDROAME ÎNTÎLNITE ÎN CLINICĂ ŞI PRINCIPALELE PRODUSE TOXICE CAUZALE

Pentru clinician, două mari grupe de hepatopatii toxice însoţite de icter pot fi individualizate :

— o primă grupă cuprinde situaţiile în care un substrat toxic interferă cu o activitate metabolică, fără să antreneze leziuni anatomice. În general cuprinde interferenţele medicamentoase cu metabolismul bilirubinei ;

— o a doua grupă este cea în care toxicul este responsabil de un tablou analog hepatitei virale şi poate prezenta în diverse grade un proces necrotic, inflamator, colestatic sau steatozic (ultimul mai frecvent, spre deosebire de hepatita virală).

9.1.1. INTERFERENŢE CU METABOLISMUL BILIRUBINEI

Numeroase substanţe se fixează pe albuminele plasmatice şi/sau proteinele transportoare, intrahepatocitare, de unde sînt capabile să deplaseze bilirubina de pe *situs*-urile de legare. *Situs*-ul de legare nu este totdeauna unic ; astfel icterul produs de rifampicină se explică nu numai prin fixarea rifampicinei pe proteina Z, dar, de asemenea, prin interferenţa acestui antibiotic cu excreţia bilirubinei la polul biliar al hepatocitului.

Alte substanţe (novobiocina) afectează captarea bilirubinei, glucuronoconjugarea şi eliminarea biliară a bilirubinei.

Opacifiantele biliare interferă cu transportul bilirubinei şi BSP, făcînd necesar un interval de cîteva zile între data efectuării unei radiografii biliare şi o probă la BSP.

Aceste date au o importanţă deosebită în perioada neonatală, cînd se poate induce sau majora un icter cu bilirubină neconjugată şi, mai ales, să fie amplificate riscurile cerebrale legate de fracţiunea liberă nelegată de albumină a bilirubinei.

9.1.2. LEZIUNI PSEUDOHEPATITICE

După caracterul lor au fost clasificate în :

1) hepatopatii cu componentă predominant citolitică ;
2) hepatopatii cu componentă predominant colestatică ;
3) hepatopatii cu componentă mixtă (citolitică şi colestatică) ;
4) hepatopatii cu componentă predominant steatozică.

9.1.2.1. **Hepatopatii cu componentă predominant citolitică**

Necroza hepatocelulară este leziunea principală indusă de medicamente şi de o serie de toxice. De obicei, necroza predomină în zona centrolobulară unde enzimele ce metabolizează medicamentele şi toxicele se găsesc în concentraţiile cele mai mari şi unde tensiunea O_2 în sîngele sinusoidal este cea mai scăzută. Alteori, la examenul histologic, se constată necroză focală, cu aspect difuz al lezării parenhimatoase, similar cu cel din hepatita virală. Frecvent , necroza hepatocitară este însoţită de infiltrat inflamator portal şi lobular, format din limfocite, uneori neutrofile şi eozinofile.

Scanned with OKEN Scanner

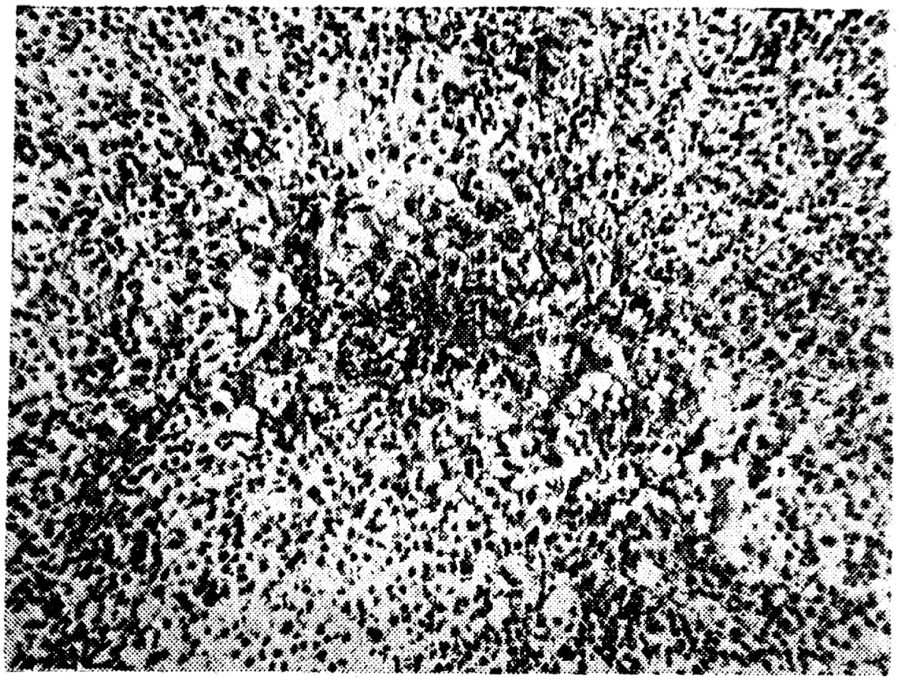


Fig. 54 — Hepatită indusă de halotan. HE × 96. Examenul histopatologic hepatic demonstrează infiltraţie celulară, predominant cu mononucleare. Ariile centrozonale ale lobulului hepatic prezintă necroze şi intumescenţa hepatocitelor. Cordoanele de celule hepatice sînt dezorganizate. Aspectul histopatologic este virtual identic cu acela din hepatitele acute virale.

Clinic, necroza hepatocelulară indusă de medicamente sau o serie de toxice nu poate fi deosebită de necroza altor cauze, cum este cea din hepatita virală. Aminotransferazele serice sînt crescute şi reflectă eliberarea enzimelor din citoplasma hepatocitelor necrozate. Creşterea bilirubinemiei serice şi anomaliile complexului protrombinic ţin de severitatea lezării hepatocitare.

Toxicele incriminate sînt :

- Toxicele industriale (tri sau tetracloretilen, aminele aromatice, nitropropanul, trinitrotoluenul) sînt rar în cauză la copil.
- *Amanita phaloides* antrenează de obicei intoxicaţii familiale cu necroză hepatică masivă şi ireversibilă.
- Anestezicele generale : cloroformul, fluoxenul pot fi responsabile de hepatite grave. Halotanul, cel mai studiat dintre ele, determină la copil, cu o frecvenţă mai mare decît la adult, o necroză hepatică cu o evoluţie letală. Afectarea hepatică survine în a 10-a la a 28-a zi în caz de expunere unică sau mai precoce în caz de expuneri repetate. Examenul histologic evidenţiază necroză cu distribuţie neregulată şi proces inflamator intens (fig. 54).

Patogenia acestor accidente rămîne obscură. Ar putea fi în cauză o biotransformare a toxicului într-un metabolit dehalogenat capabil să reacţioneze cu macromoleculele hepatocitare. S-a observat că 75% dintre aceşti pacienţi sînt purtători de anticorpi serici antimitocondriali, fapt care ar putea fi un argument în favoarea formării de complexe antigenice drog-proteină mitocondrială, în care drogul ar juca rol de haptenă. Majorarea riscului prin repetarea administrării anesteziculuiar putea fi legat de faptul că halotanul induce el însuşi sistemul enzimatic, capabil de a-l transforma în metabolit reactiv. Administrarea prealabilă sau concomitentă a altor droguri inductoare

Scanned with OKEN Scanner

enzimatice potențează efectele sale toxice. La cirotici s-a observat că datorită deficienței enzimatice acești bolnavi sînt mai puțin expuși la efectele medicamentelor anestezice.

• Penicilinele (Ampicilina, Carbenicilina, Oxacilina) determină hepatite citolitice moderate, în care se presupune că mecanismul alergic ar juca un rol principal.

• Izoniazida este probabil chimioterapicul cel mai adesea responsabil de producerea hepatitelor toxice severe la copil. În literatura de specialitate au fost publicate date care arată o creștere a transaminazelor în primele două luni de tratament cu izoniazidă la copii. S-a demonstrat că responsabili de efectele toxice sînt : metaboliții acetilați (acetil izoniazida și acetil hidrazina). Aceste biotransformări sînt genetic controlate și indivizii „metabolizatori rapizi" sînt expuși la accidente hepatice.

• Rifampicina este, de asemenea, incriminată în producerea leziunilor de necroză cu predominanță centrolobulară.

• Grupul antipireticelor și antiinflamatoarelor nesteroide pot fi responsabile de leziuni moderate de necroză hepatică în condițiile unei ingestii masive accidentale sau a unui supradozaj terapeutic. Aspirina determină o citoliză hepatică legată de existența unui teren patologic (bolnavi cu artrită reumatoidă juvenilă). Administrarea asociată de antiacide gastrice, care modifică *p*H-ul urinei și diminuă eliminarea urinară a salicilaților, poate majora riscul hepatitei toxice.

• Methotrexatul induce fibroză hepatică și în final ciroză (fig. 55).

• Alfa-metildopa determină hepatopatie toxică acută sau cronică la adult. Este foarte rar folosită la copil.

• Oxifenisatina prezintă aceleași riscuri.

• Anticonvulsivantele, antimalaricele sînt, de asemenea, incriminate, iar lista drogurilor este nelimitată (tabelul 19).

TABELUL 19

Lista medicamentelor capabile să determine leziuni pseudohepatitice, însoțite de icter cu bilirubinemie conjugată
(modificat după D. Alagille și M. Odièvre, 1981)

Citoliză predominantă	*Colestază predominantă*
Alfa-methyldopa	Ajmalina
Ampicilina	Azathioprina
Carbenicilina	Clorpromazina
Cloroformul	Clorotiazida
Fenobarbitalul	Diazepamul
Fluoxenul	Difenilhidantoina
Furosemidul	Eritromicina estolat
Halotanul	Etinilestradiol
Indometacina	Fenilbutazona
Izomiazida	Nitrofuranii
6-mercaptopurina	Methyltestosteronul
Methotrexatul	Norethandrolonul
Oxacilina	Triacetyloleandomicina
Oxiphenisatina	
Paracetamolul	
Rifampicina	
Salicilații	
Sulfamidele	

Scanned with OKEN Scanner

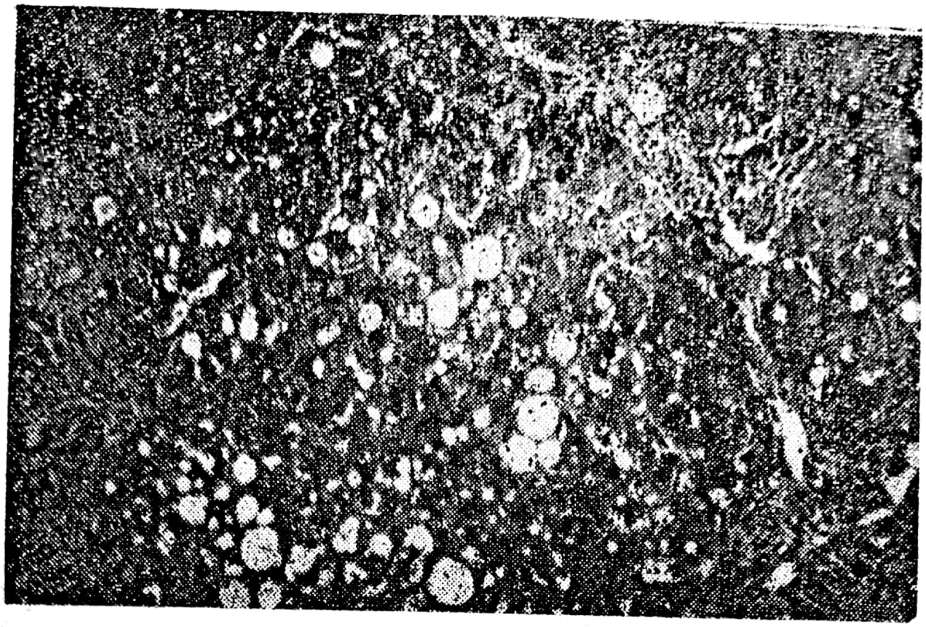


Fig. 55 — Hepatopatie medicamentoasă determinată de methotrexat. HE × 65. Arhitectura zonală hepatică este păstrată. Spaţiile porte sînt mărite, infiltrate cu celule mononucleare şi prezintă fibroză. Hepatocitele prezintă încărcare grasă.

9.1.2.2. Hepatopatii cu componentă predominant colestatică

Tabloul clinic şi biologic este asemănător cu cel al icterelor obstructive şi depinde de severitatea colestazei. Eliminarea bilirubinei, sărurilor biliare şi a coloranţilor (BSP) este tulburată în grade variate. Aminotransferazele sînt normale sau puţin crescute şi nu există insuficienţă hepatocelulară. Colestaza poate fi însoţită sau nu de icter; uneori este însoţită şi de prurit. În cele mai multe cazuri găsim retenţie a BSP şi creşterea concentraţiilor serice ale fosfatazei alcaline (FAS) şi a gammaglutamiltranspeptidazei (Gamma-GTP). De obicei, tulburările apar în primele 4 săptămîni de tratament şi se pot asocia fenomene de hipersensibilitate, cu hipereozinofilie.

Colestaza medicamentoasă îmbracă uneori aspectul de obstrucţie acută a căilor biliare, fiind însoţită de febră, dureri în hipocondrul drept, icter cu bilirubinemie directă, creşterea mare a FAS şi a gama-GTP şi concentraţii moderat crescute de aminotransferaze serice. În astfel de situaţii intră în discuţie diagnosticul diferenţial cu angiocolecistita acută sau cu colestaza intrahepatică de alte cauze decît cea medicamentoasă.

În cele mai multe cazuri, colestaza medicamentoasă este moderată, are prognostic bun şi se remite în cîteva săptămîni sau luni după întreruperea medicamentului în cauză. Totuşi, la un procent redus de bolnavi, colestaza se poate menţine mai mulţi ani, în pofida opririi tratamentului. Dezvoltarea eventuală a cirozei biliare a fost descrisă la adult.

• Steroizii alchilaţi la C_{17} (noretandrolon, metiltestosteron, ethynilo-estradiol şi alte contraceptive estrogenice) determină colestază intrahepatică cu icter, prurit, semne biologice de retenţie biliară.

• Derivaţii de fenotiazină, în particular clorpromazina au efect variabil de la un subiect la altul : o colestază discretă, pur biologică şi tranzitorie, este

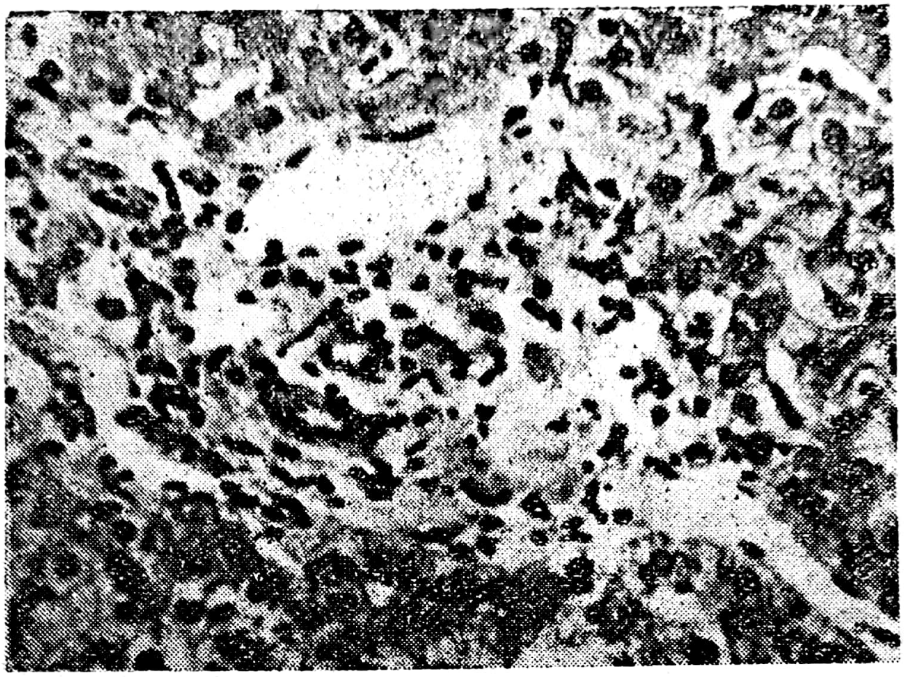


Fig. 56 — Icter colestatic indus de clorpromazină. HE × 275. Spațiul port prezintă o ușoară creștere a celularității, predominant prin infiltrație cu mononucleare. Sînt prezente și cîteva eozinofile în cadrul infiltratului inflamator.

frecventă la debutul tratamentului cu clorpromazină. Histologic se constată : semne de colestază, reacție inflamatorie și necroză hepatocitară (fig. 56). Pot fi găsite și elemente ale unui mecanism anafilactic.

• Antidiabeticele orale, clorotiazida, nitrofuranii, carbamazepina, diazepamul, difenilhidantoina, sînt capabile de a produce colestază (a se vedea tabelul 19).

9.1.2.3. Forme mixte de hepatite toxice (cu componentă citolitică și colestatică)

Sînt determinate de : androgeni, estrogeni, progestative de sinteză, eritromicină și clorpromazină.

9.1.2.4. Hepatopatii cu componentă predominant steatozică

Steatoza este fenomenul cel mai frecvent în hepatopatiile toxice. Este constantă în intoxicațiile însoțite de inhibiția sintezei de proteine (exemplu : tetraclorura de carbon, diverse citostatice). Steatoza hepatică constă, în mod principal, din depozitarea de trigliceride în citoplasma hepatocitară. Depunerea de lipide este microveziculară (tetraciclină, valproat de sodiu) sau macroveziculară (corticosteroizi de sinteză) (fig. 57).

Deseori steatoza hepatică rămîne clinic nemanifestă. Atunci cînd are expresie clinică, ea se caracterizează prin : hepatomegalie, subicter, sindrom hemoragic (ca expresie a insuficienței hepatice).

Scanned with OKEN Scanner

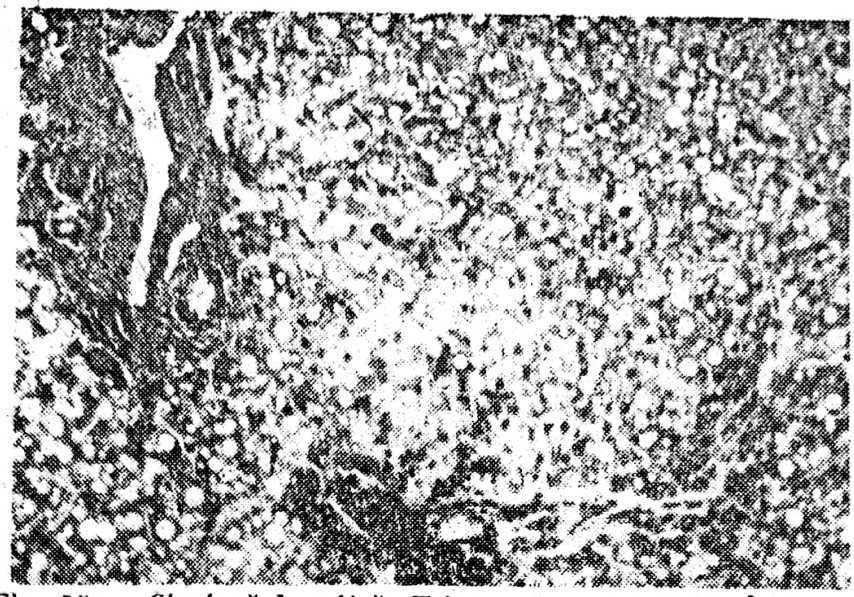


Fig. 57 — Steatoză hepatică. Tricrom Masson × 10. Încărcare grasă și aspecte de degenerescență grasă cu dispariția limitelor celulare și pierderea structurii radiare a cordoanelor hepatice. Discretă reacție fibropară a spațiului port.

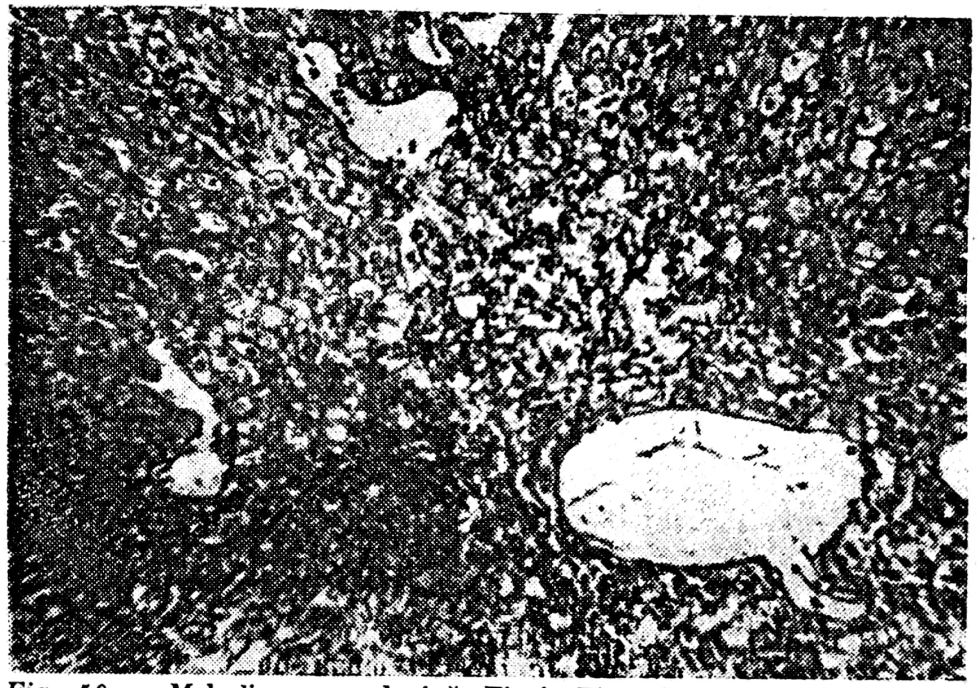


Fig. 58 — Maladie veno-ocluzivă. Ficat. Picro indigo carmin × 180. Aspect cicatriceal al venei suprahepatice. Se observă 3 neovene. În acest stadiu nu se mai constată infiltrat hemoragic centrolobular.

9.1.3. MANIFESTĂRI HEPATICE DIVERSE

9.1.3.1. **Hepatite granulomatoase**

Se cunosc astăzi cel puțin 20 de medicamente care produc granuloame hepatice. Dintre medicamentele cel mai des implicate în producerea granuloamelor hepatice sînt citate : alopurinolul, hidralazina, chinidina, fenitoina, diazepamul, fenilbutazona și sulfamidele.

Scanned with OKEN Scanner

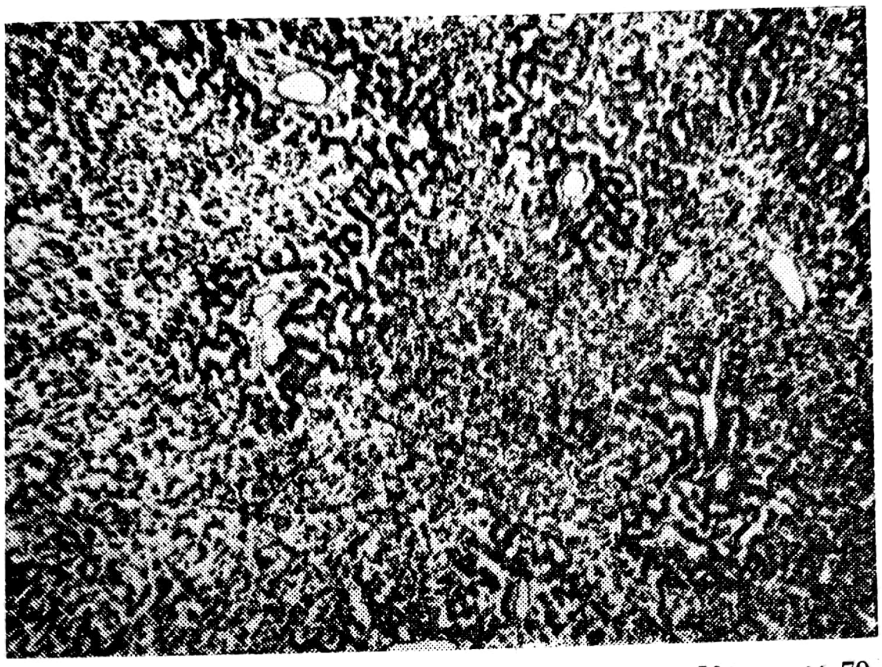


Fig. 59 — Sindrom Budd-Chiari. Ficat. Tricrom Masson × 70. Necroză centrolobulară întinsă; sînt indemne doar traveele hepatocitare juxtaportale.

9.1.3.2. **Leziuni vasculare hepatice**

Leziunile vasculare au loc la diferite nivele ale sistemului vascular hepatic : presinusoidal (tromboza portală, hiperplazia intimei arterelor hepatice), sinusoidal (dilataţie sinusoidală, pelioză hepatică) şi postsinusoidal (boala venoocluzivă, tromboza venelor mari suprahepatice). Pelioza hepatică este o leziune sinusoidală mai severă ce se caracterizează prin dilataţia accentuată a sinusoidelor şi formarea de cavităţi pseudochistice, umplute cu sînge. Aceste cavităţi predomină centrolobular ; uneori se asociază fibroză perisinusoidală. Clinic, boala se poate manifesta prin hepatomegalie, hipertensiune portală cu splenomegalie, icter şi insuficienţă hepatocelulară. În rare cazuri se poate complica cu hemoperitoneu, prin ruptura cavităţilor pseudochistice. Pelioza hepatică survine după anticoncepţionalele orale, steroizii anabolizanţi şi azatioprină ; au fost incriminate, de asemenea, tamoxifenul danazolul şi oxazepamul.

Boala venoocluzivă este produsă de obstrucţia venelor centrolobulare hepatice prin îngroşarea fibroasă a peretelui venos (fig. 58). Boala se însoţeşte de necroză centrolobulară iar pe plan clinic se traduce prin o evoluţie în 3 stadii, cu tablou clinic final de ciroză hepatică. Icterul este rar observat, cu excepţia perioadei terminale. Maladia apare după ingestia de infuzii de ierburi *(Crotalaria, Senecio, Borrago officinales, Cordia alba, Heliotropicum indicum)*, după administrarea de imunosupresoare şi anticanceroase (azatioprină,

Scanned with OKEN Scanner

asparaginază) ; de asemenea, a fost semnalată după radioterapie hepatică sau după tratamente cu citarabină, thioguanină, mitomicină, uretan şi intoxicaţia cu alcaloizi de pirolidizină.

Sindromul Budd-Chiari (tromboza venelor mari suprahepatice) a fost descris după utilizarea steroizilor anticoncepţionali orali. Boala se aseamănă clinic cu boala venoocluzivă şi poate fi însoţită de hepatomegalie, uneori icter, ascită, splenomegalie şi insuficienţă hepatică (fig. 59).

9.1.3.3. **Reacţii de tip tumoral**

Tumorile hepatice benigne sau maligne pot să apară după tratamente prelungite cu medicamente, mai ales anticoncepţionale orale şi steroizi anabolizanţi.

Scanned with OKEN Scanner

10. Steatoza hepatică

Steatoza hepatică se definește prin creșterea conținutului de lipide chimic extractibile peste valoarea maximă normală de 5% din greutatea ficatului proaspăt. Încărcarea grasă a ficatului interesează hepatocitele (nu și celulele Kupffer), produsul acumulat fiind reprezentat în principal de trigliceride, care (în anumite cantități) reprezintă un constituent hepatic normal. Aceste ultime două caracteristici permit deosebirea steatozelor hepatice față de grupul bolilor genetice de metabolism, caracterizate prin supraîncărcare (neuro)-viscerală cu lipide (izolat sau în asocierea altor substanțe de stocaj), în acest caz grăsimile de stocaj avînd structură chimică diferită în funcție de natura bolii primare (grupul sfingolipidozelor, ceroidolipofuscinoze, boala Refsum, boala Wolman, mucopolizaharidoze, mucolipidoze, oligozaharidoze etc.). În cadrul steatozelor hepatice supraîncărcarea grasă devine apreciabilă microscopic la valori de 10% din greutatea ficatului proaspăt, în steatozele severe acumularea de lipide putînd atinge 40—70% din greutatea totală a ficatului.

În funcție de intensitatea și brutalitatea factorilor cauzali se disting trei stadii anatomice de încărcare grasă hepatică de gravitate progresivă, după cum urmează :

a) *încărcarea grasă hepatică simplă*, leziune reversibilă, caracterizată prin acumulare de grăsimi în citoplasma nestructurată (hialoplasmă) a hepatocitelor prin pinocitoza exagerată a particulelor de grăsime la nivelul microvilozităților spațiului Disse, fără alterarea metabolismului hepatocitar ;

b) *lipodistrofia hepatică* în care este alterată capacitatea ficatului de a sintetiza proteinele necesare formării lipoproteinelor ceea ce antrenează scăderea eliminării și transportului lipidelor din ficat (de cele mai multe ori cauza este reprezentată de o reducere a disponibilității hepatice de aminoacizi și ATP) ; și această formă de steatoză hepatică este potențial reversibilă ;

c) *degenerescența grasă hepatică* este o leziune gravă, ireversibilă, caracterizată prin încărcarea grasă a organitelor membranoase (mitocondrii, reticul endoplasmatic), putînd evolua fie acut — la insuficiență hepatică, fie cronic — la fibroză sau ciroză hepatică.

Etiologie. Cauzele steatozei hepatice sînt foarte variate, uneori asociate, putînd alteori să rămînă necunoscute.

a) Cauze toxice : alcool, tetraclorură de carbon, tetracicline, corticoizi, cloroform, arsenic, fosfor, ciuperci otrăvitoare *(Amanita phalloides)* etc.

b) Afecțiuni generale și infecții : sindromul Reye, tuberculoză, osteomielită, sindromul nefrotic, pneumonii, anemii severe, boli diareice grave, deshidratări acute, acidoză, mucoviscidoză etc.

Scanned with OKEN Scanner

c) Cauze nutriționale : distrofia proteinică tip Kwashiorkor, post prelungit, mai rar obezitate prin supraalimentație (regimuri hiperlipidice, hipercalorice), nutriție parenterală.

d) Cauze endocrine : sindromul Mauriac din diabetul zaharat incorect tratat, sindromul Cushing, hipersecreția de hormoni lipokinetici (STH, ACTH, corticoizi), din cadrul unor leziuni antehipofizare sau suprarenaliene etc. Deși realizează (cel puțin parțial) o supraîncărcare grasă hepatică, bolile genetice de metabolism (anomalii enzimatice genetice) se exclud prin definiție (a se vedea anterior) din cadrul noțiunii de steatoză hepatică, în sensul în care această noțiune este curent utilizată. Enumerăm totuși principalele boli genetice de metabolism în cadrul cărora se realizează și o supraîncărcare grasă hepatică : glicogenoze, abetalipoproteinemie, hiperlipoproteinemii, boala Wolman, sfingolipidoze, galactozemia congenitală, tirozinemia ereditară, boala Wilson, deficitul de alfa$_1$-antitripsină, unele acidemii organice congenitale (lactică, metilmalonică) etc.

Patogenie. Steatoza hepatică poate să recunoască în esență două mecanisme, realizînd cele două forme distincte de steatoză : steatoza de mobilizare și steatoza din lipodistrofia hepatică.

În *steatoza de mobilizare*, ca urmare a unor factori cum sînt stările de înfometare, boli cronice consumptive, infecțiile acute severe etc., are loc o eliberare crescută de hormoni lipokinetici (corticoizi, glucagon, catecolamine, STH, ACTH) antrenînd o mobilizare crescută de acizi grași din țesutul adipos de rezervă (lipoliză crescută) și supraîncărcare grasă secundară a ficatului.

În *steatoza din lipodistrofia hepatică* este afectat primitiv metabolismul proteic hepatic, sinteza scăzută a proteinelor ducînd la o reducere a sintezei lipoproteinelor (forma sub care în mod normal lipidele sînt eliberate din ficat) și în consecință la o stocare hepatică crescută de trigliceride.

Anatomie patologică. Macroscopic ficatul este mărit de volum, cu capsula destinsă, translucidă. Consistența ficatului este moale („ca untul"), friabilitatea crescută, iar pe secțiune culoarea ficatului este galben deschis, cu desenul lobular evident (fig. 60). Microscopic hepatocitele sînt balonizate și conțin

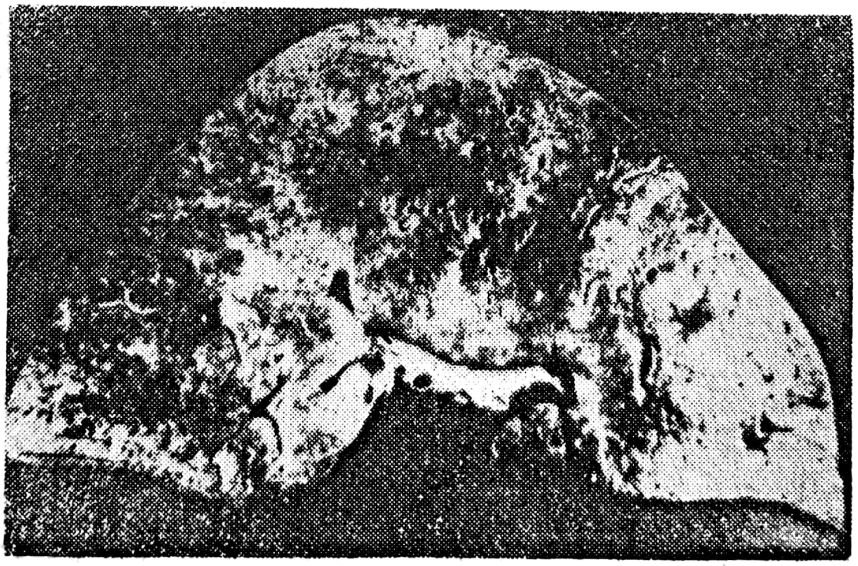


Fig. 60 — Steatoză hepatică difuză („aspect de ficat de gîscă îndopată").

Scanned with OKEN Scanner

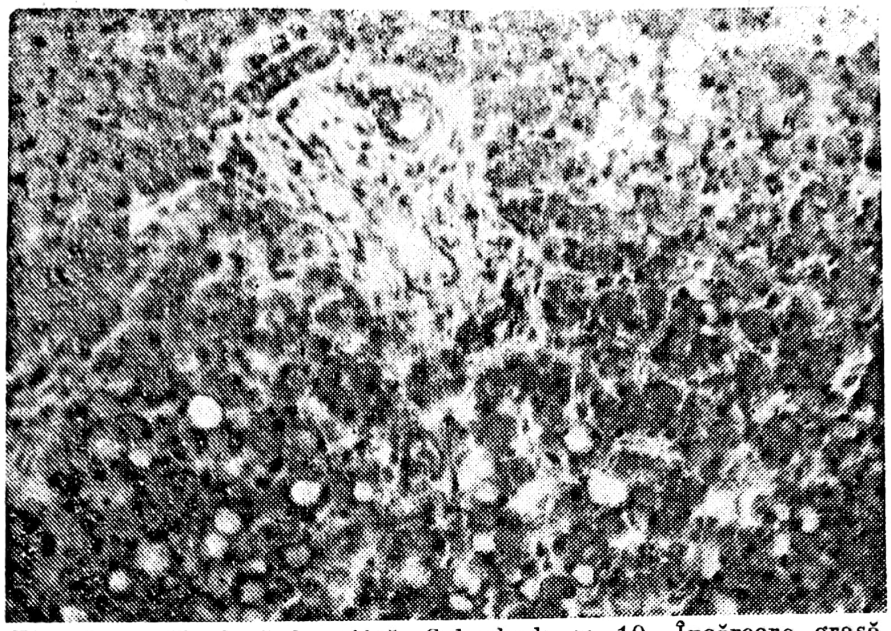


Fig. 61 — Steatoză hepatică. Scharlach × 10. Încărcare grasă simplă a hepatocitelor, fără aspecte degenerative; păstrarea arhitectonicei lobulare.

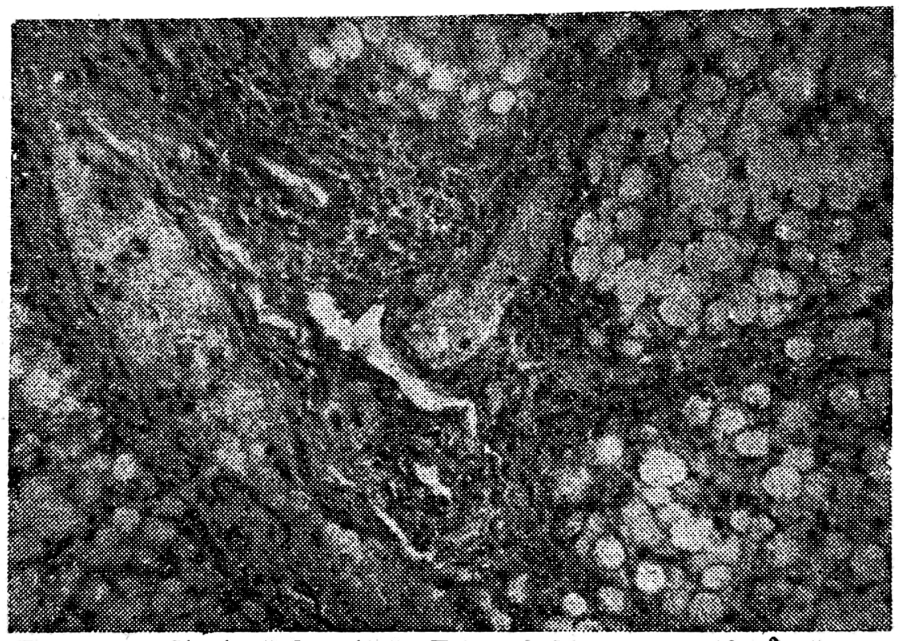


Fig. 62 — Steatoză hepatică. Tricrom Masson × 10. Încărcare grasă şi distrofie grasă hepatică. Reacţie fibropară a spaţiului port.

picături de grăsime. Acumularea de grăsimi poate fi centrolobulară, periportală sau difuză (fig. 61, 62, 63). Consecutiv unor episoade repetate de citoliză, ce pot surveni în steatozele hepatice de lungă durată, are loc o hiperplazie a ţesutului conjunctiv, realizînd uneori un aspect de scleroză pericentrolobulară, semnificînd un risc crescut de evoluţie cirogenă.

Tablou clinic. Steatoza hepatică poate rămîne mult timp asimptomatică. În formele manifeste, elementele clinice esenţiale sînt hepatomegalia, anorexia, astenia, greaţa şi vărsăturile, jena în hipocondrul drept şi mai rar prezenţa icterului.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 63 — Steatoză hepatică. Tricrom Masson × 40. Încărcare grasă a hepatocitelor, unele cu picături fine de grăsime, altele cu picături mai mari, ocupînd hepatocitul în întregime.

Tablou biologic. Nu are nimic specific, traducîndu-se printr-un sindrom moderat de citoliză, discretă retenție biliară, alterarea clearance-ului la BSP, eventual alte anomalii asociate (cetonemie, scăderea toleranței la glucoză etc.).

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv — sugerat de prezența unuia sau mai multora dintre factorii etiologici cunoscuți și în prezența datelor clinice și biologice menționate — este confirmat în ultimă instanță prin puncție biopsie hepatică.

Evoluție. Evoluția steatozei hepatice depinde de severitatea supraîncărcării grase hepatice și a leziunilor ultrastructurale hepatice asociate, precum și de posibilitatea și precocitatea suprimării factorilor cauzali. Dependent de aceste condiții, evoluția poate fi favorabilă la vindecare cu *restitutio ad integrum* sau, dimpotrivă, la tabloul de atrofie acută grasă cu insuficiență acută hepatică sau la ciroză hepatică.

Tratament. Se adresează factorilor cauzali pe de o parte*, la care se adaugă un complex de măsuri ce se adresează supraîncărcării grase hepatice ca atare: prescrierea unei alimentații care să asigure o acoperire corectă a necesităților calorice de substanțe plastice etc. cu reducerea moderată a aportului de lipide și evitarea excesului de hidrocarbonate, asocierea de factori lipotropi (metionina, colina, betaina, inozitolul), utilizarea de steroizi anabolizanți (crește sinteza de VLDL în ficat), administrarea în alimentație a trigliceridelor cu lanț mediu, utilizarea (experimentală deocamdată) de metiltestosteron, vitamine din complexul B etc.

---

* Reducerea adecvată a dozelor de corticoizi în tratamentul de lungă durată, tratamentul corect al diabetului zaharat, administrarea de insulină în cursul terapiei de rehidratare din cursul bolilor diareice etc.

Scanned with OKEN Scanner

11. Hepatitele cronice

11.1. DEFINIȚIE

Studiile ultimelor două decenii au conturat cu claritate realitatea noțiuni de *boală inflamatorie cronică hepatică (chronic inflammatory liver disease)* constituind un continuum de stări patologice între hepatitele acute, pe de o parte, și cirozele hepatice — termenul final de evoluție al hepatopatiilor cronice, pe de altă parte (Leevy și colab., 1971).

Concepțiile curente în patologia adultului definesc hepatitele cronice (HC) ca afecțiuni inflamatorii hepatice evoluînd pe o durată de cel puțin 6 luni și caracterizate prin simptomatologic clinică de afectare hepatică (icter, astenie, anorexie, hepato-splenomegalie ș.a.), prin persistența anomaliilor testelor biologice care explorează funcțiile hepatice (sindromul de „inflamație mezenchimală", sindromul excretobiliar, sindromul de necroză hepatocitară și sindromul de insuficiență hepatocelulară) și obligatoriu confirmată de prezența alterărilor inflamatorii cronice ale parenchimului hepatic la puncția biopsie hepatică (PBH).

Definiția este utilizabilă și în patologia pediatrică, deși există argumente că durata inflamației hepatice necesară pentru diagnosticul unei HC nu este întrutotul adecvată : într-adevăr, modificări histologice compatibile cu o HC au fost demonstrate în cursul unei simptomatologii de scurtă durată (uneori chiar de 3—4 săptămîni), după cum, alteori, PBH a demonstrat aspecte compatibile cu o hepatită acută prelungită după luni și chiar ani de evidență — continuă sau fluctuantă, clinică și/sau biologică a inflamației hepatice (Mowat A. P., 1979).

11.2. CRITERII DE DIAGNOSTIC

În conformitate cu datele anterior prezentate, criteriile acceptate pentru diagonsticul HC sînt :

11.2.1. CRITERII CLINICE*

Acestea sînt : modificarea stării generale (stare subfebrilă sau febră, astenie, fatigabilitate, somnolență postprandială ș.a.) ; modificarea echilibrului nutrițional (slăbire, încetinirea creșterii în lungime) ; semne digestive (anore-

* Argumentele clinice — *per se* — sînt nespecifice și inconstante, cu excepția hepatosplenomegaliei. Argumentele histologice (PBH) sînt esențiale.

Scanned with OKEN Scanner

xie, senzație matinală de gust amar, greață, vărsături, balonări postprandiale, meteorism, diaree sau constipație) ; dureri abdominale (localizate în hipocondrul drept sau difuze, accentuate de efort sau postprandial) ; subicter/icter persistent sau recidivant, urini pleiocrome și scaune decolorate ; hepato-și/sau splenomegalie ; ascită tranzitorie, edeme.

11.2.2. CRITERII BIOCHIMICE

În acest cadru se disting : *sindromul hepatocitolitic* (valori ale transaminazelor GPT (transaminaza glutamic-piruvică îndeosebi) crescute în ser, sideremie crescută) ; *sindromul de retenție biliară* (hiperbilirubinemie conjugată în perioadele de activitate ale HC, fosfataze alcaline serice (FAS) crescute) ; *sindromul de inflamație mezenchimală* (hipergammaglobulinemie, alterarea echilibrului proteinelor serice și pozitivitatea testelor de floculare) ; *sindromul de insuficiență hepatocelulară* (hipoalbuminemie, scăderea factorilor plasmatici ai coagulării produși în ficat — timpul de protrombină prelungit) ; retenție crescută de BSP în ser.

11.2.3. CRITERII HISTOLOGICE

Acestea sînt : păstrarea, în general, a arhitectonicii hepatice ; prezența — alături de modificările intralobulare caracteristice hepatitelor acute (inflamatorii, leziuni distrofice și necrotice hepatocelulare, izolate sau difuze) — a unor leziuni histopatologice caracteristice HC (inflamația spațiilor porte și proliferarea structurilor spațiilor porte, necroză parcelară periferică, formarea de punți de necroză porto-portale sau porto-centrale, proces de fibroză debutînd în spațiile porte și extinzîndu-se peri — și/sau intralobular) (fig. 64, 65).

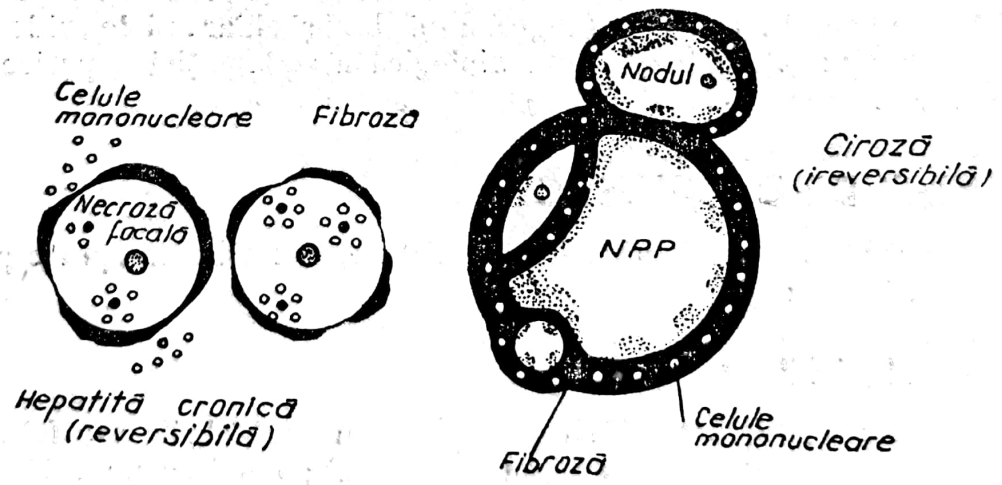


Fig. 64 — În hepatita cronică, arhitectura zonală a ficatului este prezervată. În ciroze, regenerarea nodulară conduce la pierderea arhitectonicii hepatice. Hepatita cronică este — esențial — reversibilă, în timp ce ciroza hepatică este ireversibilă (schematic, după Sheila Sherlock, 1981).

Scanned with OKEN Scanner

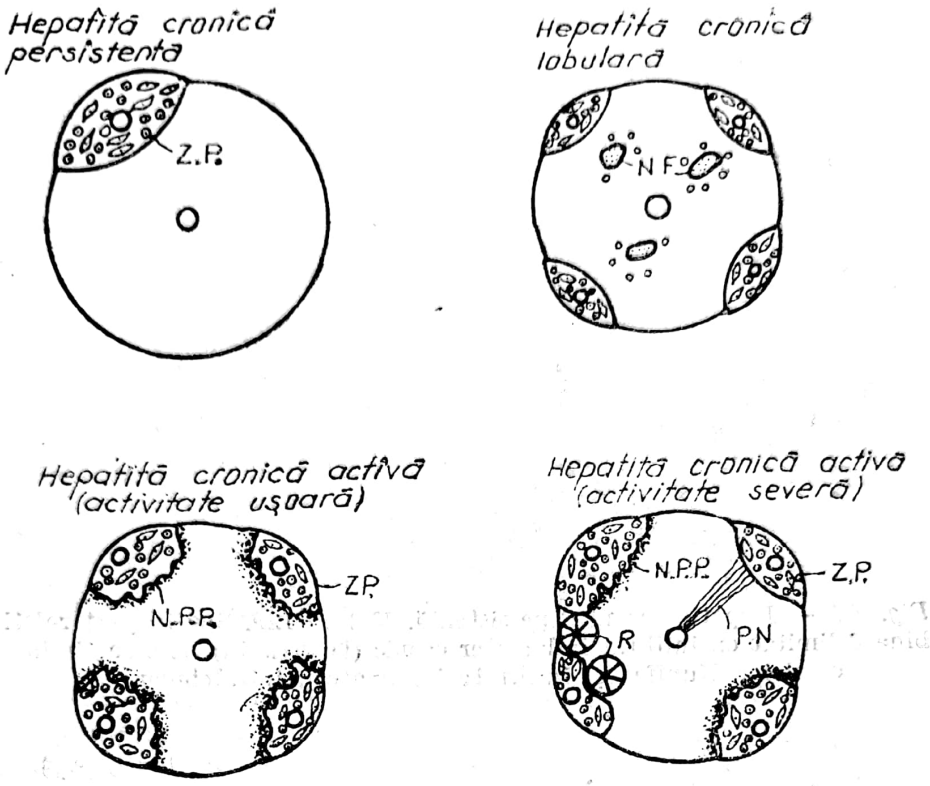


Fig. 65 — Hepatita cronică poate fi subdivizată în trei tipuri histologice. Hepatita cronică persistentă și hepatita cronică lobulară au un prognostic bun. Hepatita cronică activă (agresivă) este, la rîndul ei, de două tipuri: forma cu activitate moderată și forma cu activitate severă. ZP = zonă portală; NF = necroză focală; NPP= necroză parcelară periferică (*piecemeal necrosis*); PN = punți de necroză; R = fenomen de rozetare a hepatocitelor (după Sheila Sherlock, 1981).

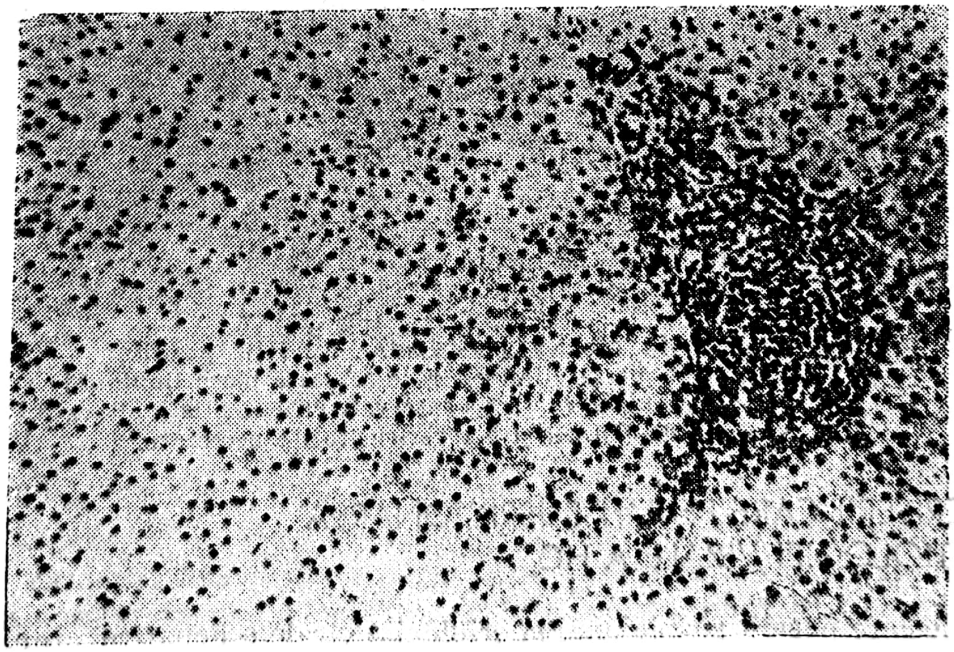


Fig. 66 — Hepatită cronică persistentă. HE × 120. Spațiul port clar delimitat, cu infiltrat inflamator cronic.

Scanned with OKEN Scanner

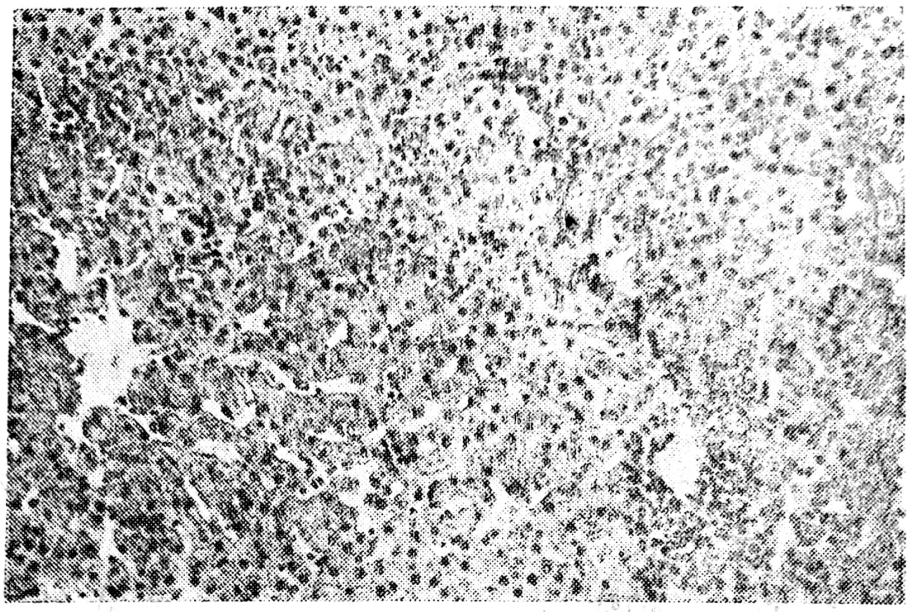


Fig. 67 — Hepatită cronică persistentă. HE × 120. Spațiu port relativ bine delimitat cu infiltrat inflamator cronic (la dreapta). Hiperactivitatea celulelor Kupffer și infiltrate inflamatorii intralobulare.

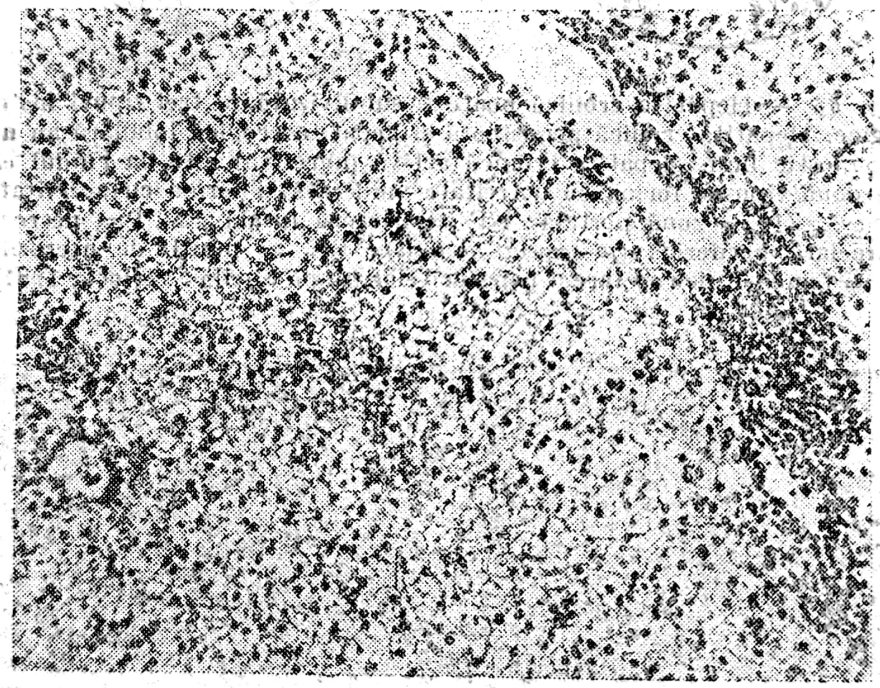


Fig. 68. — Hepatită cronică persistentă. Ag HB_s pozitiv. H × 175. Infiltrat portal limfocitar ce respectă placa limitantă. În lobulul hepatic, traveele sînt conservate cu excepția a cîteva mici focare inflamatorii și a rare hepatocite necrozate.

11.2.4. CRITERII CARE PERMIT SUSPICIONAREA ETIOLOGIEI VIRALE A HC

Datele care permit suspicionarea etiologiei virale a hepatitei cronice sînt : hepatită aparent acută, cu icter persistînd mai mult de o lună de la debut ; persistența unor semne clinice și/sau a modificărilor biochimice într-o hepatită

Scanned with OKEN Scanner

aparent acută peste 3 luni din momentul debutului ; aparenta recădere a unei hepatite acute ; depistarea Ag HB_s în serul bolnavului timp de peste 3 luni ; existența în tabloul unei hepatite aparent acute a unei hipergammaglobulinemii marcate (peste 30 g‰), a unui test pozitiv pentru factor antinuclear sau a altor autoanticorpi (antimuşchi neted, antimitocondriali) ; excluderea altor cauze de HC la copil (metabolice, medicamentoase, în cadrul unor boli sistemice ş.a.).

11.3. ASPECTE ŞI TIPURI HISTOPATOLOGICE DE HC

Diversele tablouri histopatologice întîlnite la examenul fragmentelor de ficat obținute prin PBH la copiii cu hepatită cronică au corespondențe clinice şi evolutive particulare, ceea ce a permis individualizarea următoarelor tipuri histopatologice :

11.3.1. HEPATITA CRONICĂ PERSISTENTĂ (HCP)

Se caracterizează prin expansiunea marcată a spațiilor porte, care sînt infiltrate cu celule mononucleare. Hepatocitele lobului hepatic prezintă diverse grade de distrofie celulară (distrofie edematoasă, granulară ş.a.). Necrozele hepatocelulare sînt rare, focale şi izolate. Placa limitantă (constituită din hepatocitele periferice, situate între zonele portale şi cordoanele de hepatocite ale lobului) este intactă ; nu se observă necroză parcelară periferică *(piecemeal necrosis)*. Procesul de fibroză este discret şi interesează îndeosebi spațiile porte (fig. 66, 67, 68).

Acestui tablou histopatologic îi corespund o simptomatologie clinică şi modificări biochimice discrete şi, nu rareori, bolnavul poate fi clinic asimptomatic. HCP nu progresează, obişnuit, spre ciroză hepatică, evoluînd spre stingerea inflamației hepatice, spre vindecare, cu aspect histologic de fibroză hepatică reziduală, după un interval de evoluție variabil.

O variantă histologică a HCP o constituie şi *HC lobulară*, denumită uneori şi hepatită acută prelungită sau nerezolvată. Multe din elementele histopatologice ale HC lobulare sînt similare cu acelea ale hepatitelor virale acute, de care se deosebeşte în primul rînd prin persistența procesului inflamator peste 3 luni. Spațiile porte sînt uşor lărgite, infiltrate cu celule mononucleare (limfocite şi plasmocite). La nivelul lobulului hepatic, tabloul este de inflamație predominant intralobulară şi focală ; necrozele hepatocitare sînt de asemenea focale şi izolate şi înconjurate de infiltrat inflamator. Nu se observă necroză parcelară periferică sau punți de necroză. Există fibroză minimă intralobulară. Nici HC lobulară nu progresează, obişnuit, spre ciroză hepatică.

11.3.2. HEPATITA CRONICĂ AGRESIVĂ (HCA)

Este caracterizată histopatologic prin prezența infiltratului inflamator limfo-plasmocitar la nivelul spațiilor porte, cu tendință de invadare a parenchimului lobular hepatic, prin prezența necrozelor hepatocelulare la periferia lobului *(piecemeal necrosis)* cu eroziunea plăcii limitante şi intralobulare, ca şi prin evoluția extensivă a procesului de fibroză, debutînd în spațiile porte

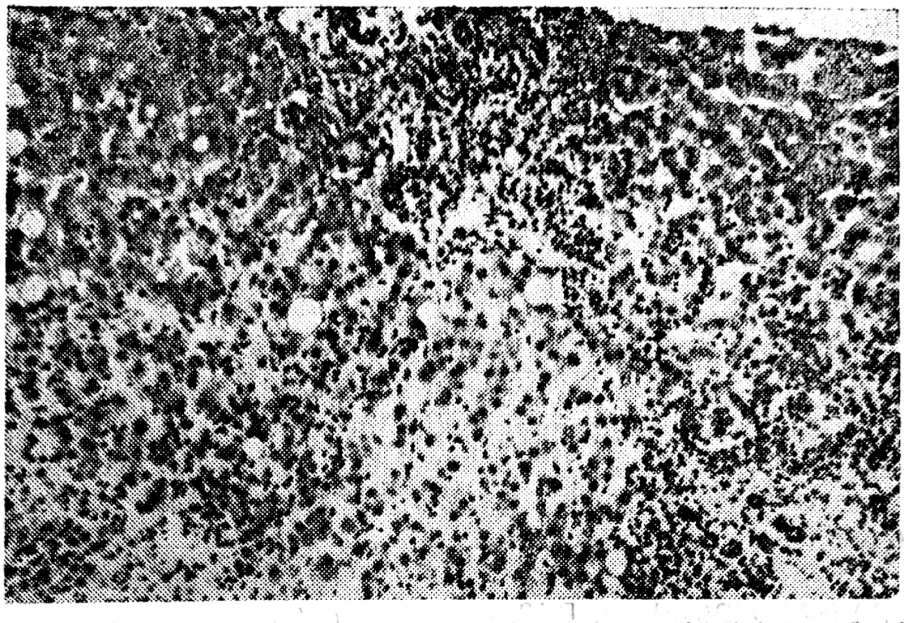


Fig. 69 — Hepatită cronică agresivă, forma cu activitate moderată. HE × 120. Spațiile porte mărite cu infiltrat inflamator ; numeroase zone de necroză parcelară (*piecemeal necrosis*). Hiperactivitatea celulelor Kupffer și infiltrate inflamatorii în parenchimul hepatic.

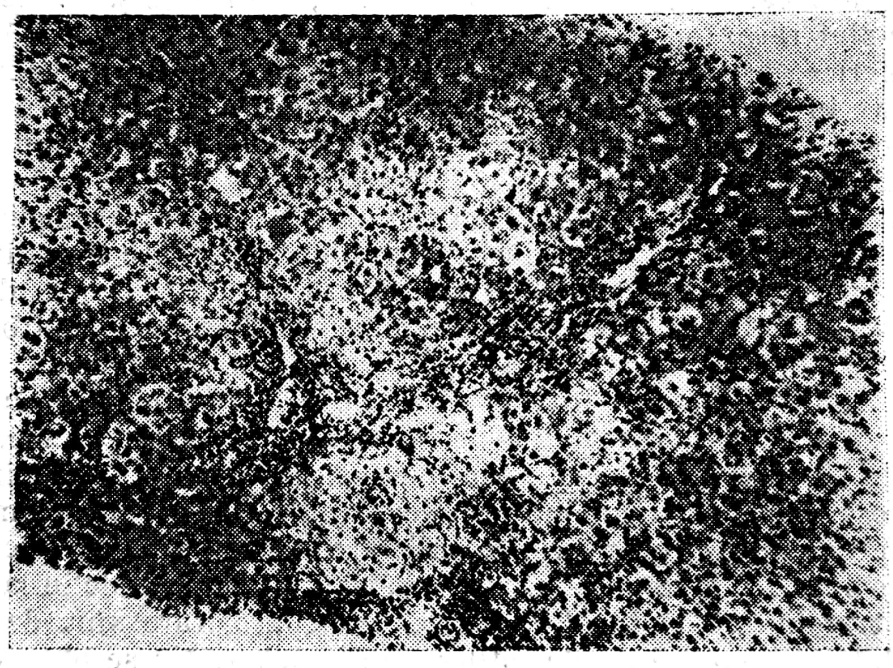


Fig. 70. Hepatită cronică agresivă, forma cu activitata moderată HE × 100. Important infiltrat inflamator care pornește din spațiile portale lărgite și se extinde între cordoanele hepatice și între celulele hepatice.

și extinzîndu-se peri- și intralobular (fig. 69, 70, 71, 72, 73, 74). Uneori se formează adevărate punți necrotico-inflamatorii — porto-portale sau porto-centrolobulare. Septurile fibroase se extind spre coloanele de hepatocite ale lobulului hepatic, izolînd grupuri de hepatocite cu formarea de *rozete*. Procesul de fibroză distruge arhitectonica lobulară hepatică, termenul final de evoluție fiind ciroza hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

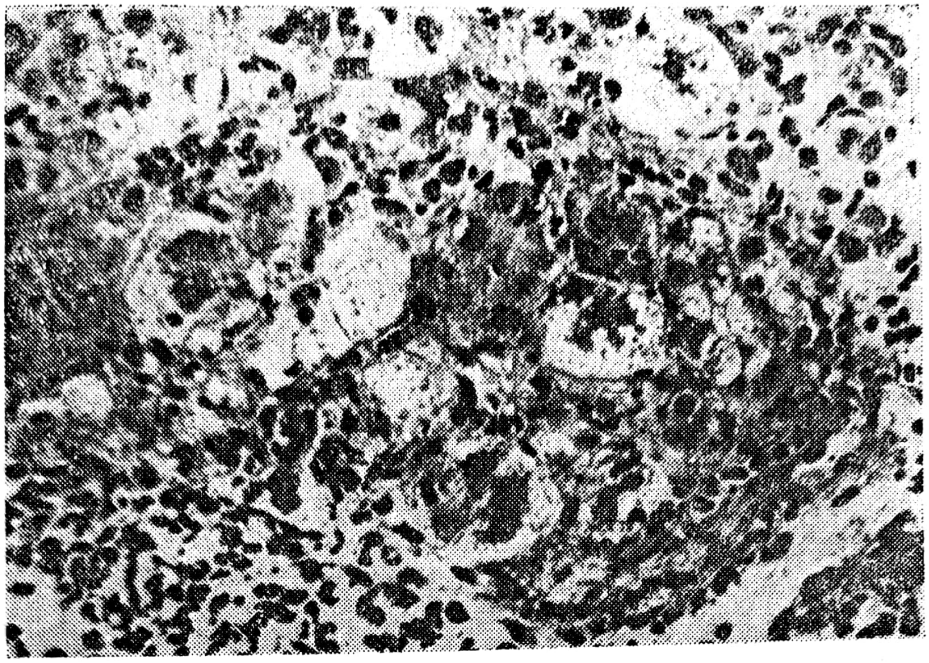


Fig. 71 — Hepatită cronică agresivă, forma cu activitate moderată. HE × 250 ; detaliu din fig. 70. Grupă de hepatocite vacuolizate, înconjurate de infiltrat inflamator cronic.

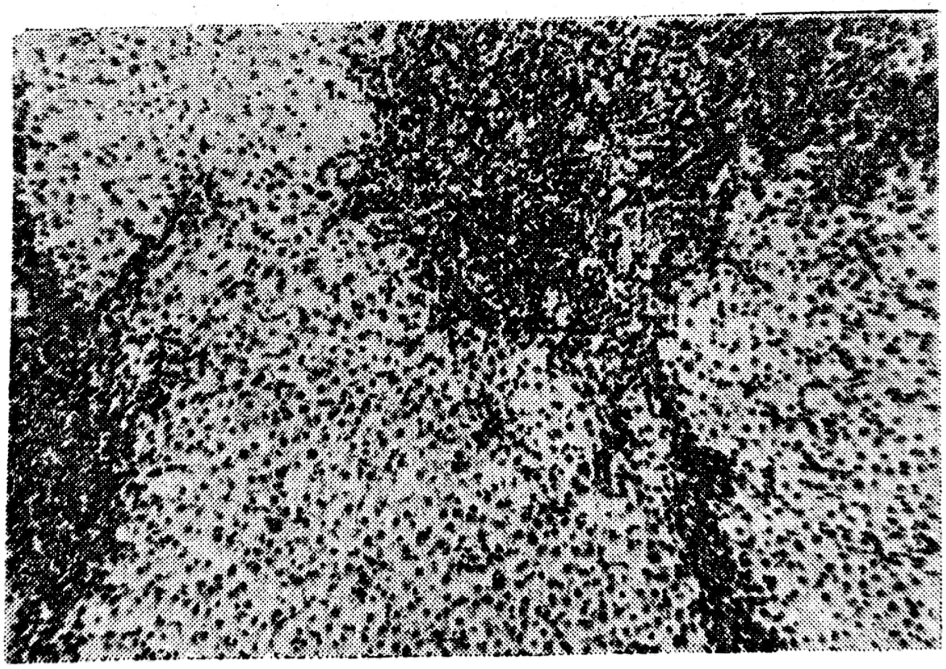


Fig. 72 — Hepatită cronică agresivă, forma cu activitate severă. HE × 120. Spațiile porte mărite, confluente, cu o infiltrație inflamatorie masivă *Piecemeal necrosis* și formarea de septuri active. Hiperactivitatea celulelor Kupffer și infiltrate inflamatorii în parenchimul hepatic.

Scanned with OKEN Scanner

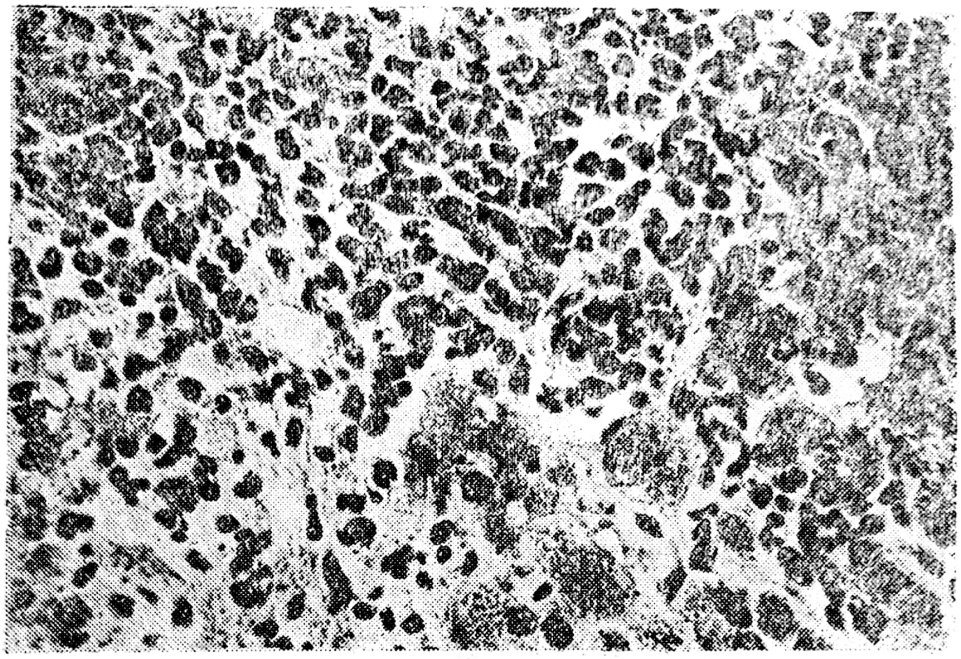


Fig. 73 — Hepatită cronică agresivă, forme cu activitate severă (hepatita plasmocitară). HE × 400. *Picecemeal necrosis.* Infiltrate plasmocitare la limita între parenchim şi ţesutul mezenchimal.

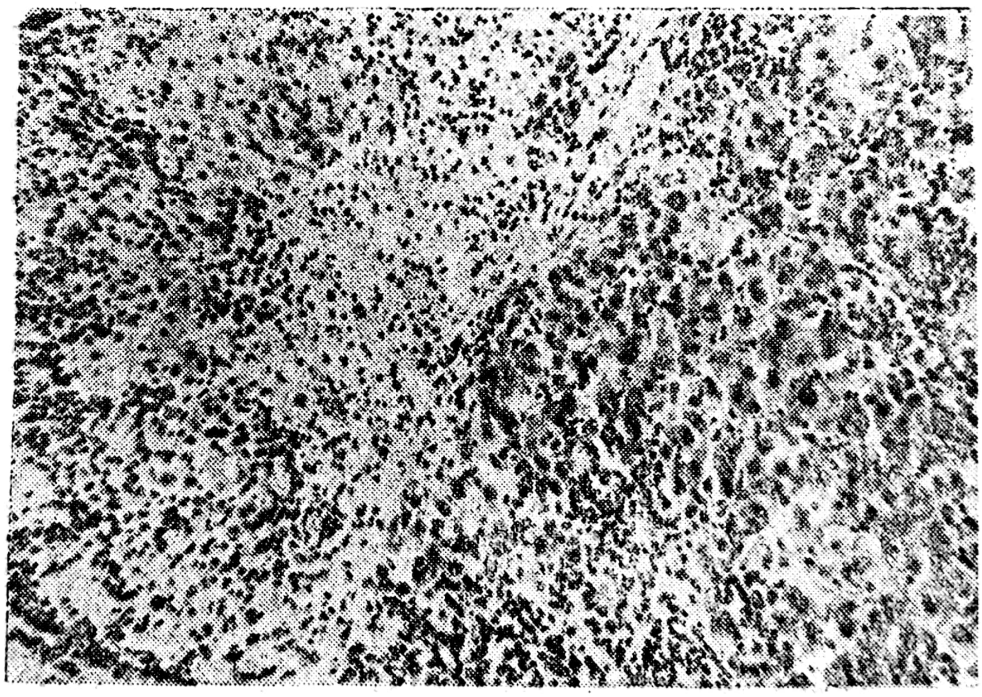


Fig. 74 — Hepatită cronică agresivă, forma cu activitate severă (hepatită plasmocitară, forma necrozantă). HE × 120. În centru, vena centrolobulară. Necroze centrolobulare masive ce se întind pe alocuri pînă la spaţiile porte. Distrugerea arhitectonicii lobulare.

Scanned with OKEN Scanner

11.4. ETIOLOGIE

11.4.1. HEPATITE CRONICE DE ETIOLOGIE VIRALĂ (HC POSTVIRALE)

Cel mai frecvent — și pentru condițiile etiologice ale țării noastre — HC sînt urmarea hepatitelor virale acute tip B. Marea majoritate a hepatitelor acute cu virus B evoluează spre vindecare clinică, biologică și histologică și spre debarasare de Ag HB_s (aprox. 90% din HVAB nonicterice). Un procentaj între 5 și 50% din bolnavii cu HAVB — în special în cazul formelor subclinice sau anicterice — devin purtători cronici „sănătoși" de Ag HB_s; această categorie este mai frecvent întîlnită la bolnavii cu imunodepresie realizată prin boli de fond și/sau terapeutic sau la cei supuși hemodializelor sau transfuziilor de sînge multiple. PBH efectuată la persoane purtătoare cronice, aparent sănătoase, de Ag HBs a evidențiat fie aspecte normale, fie aspecte de HCP. Aproximativ 15% dintre bolnavii icterici, au evoluție prelungită a infecției cu VHB și a bolii *(hepatite acute nerezolvate sau hepatite acute prelungite)*, datorită probabil unei anomalii a răspunsului imun mediat celular.

PBH diferențiază în rîndul acestor bolnavi două subgrupe:

a) *variante ale hepatitei acute* (hepatite colestatice, HVAB prelungită, persistentă sau cu recăderi hepatice acute nerezolvate), în care tabloul histopatologic este cel al unei hepatite acute, iar evoluția este, de obicei, spre vindecare în intervale de cîteva luni pînă la 1—2 ani; o mică parte pot evolua spre HC, în special acelea cu aspect histopatologic de HC lobulară;

b) *hepatite cronice*, aproximativ 10% din HAVB, posibil mai mult în în formele subclinice și anicterice. Evoluția spre cronicizare este mai rar continuă, mai frecvent cu o perioadă de latență între 1 și 2 ani și mai mulți ani de aparentă vindecare clinică.

Este de menționat, de asemenea, că 1—5% din HAVB severe au un mare potențial de transformare directă în ciroze hepatice (în special formele caracterizate histopatologic prin *necroză hepatică confluentă, multilobulară* sau *cu formare de punți* între structurile vasculare (*bridging necrosis* — centrocentrale, central-portale, porto-portale).

Formele severe ale HAVB (hepatite fulminante) pot fi urmate și de *vindecare cu formare pasivă de septuri fibroconjunctive prin colaps celular* (fibroză cicatriceală, „ficatul cartof" — Kalk).

Din totalul cazurilor de HAVB care se cronicizează, aproximativ 7% sînt HCP iar restul de 3% sînt HCA.

Și infecția hepatică *cu virus non A — non B* se cronicizează (aproximativ 30—50%, mai ales în cazurile posttransfuzionale); din totalul hepatitelor virale non A — non B care cronicizează, aproximativ 50% sînt HCA, dar evoluția acestora pare relativ benignă. Majoritatea evoluează spontan către remisiune biologică și histologică; 10—20% din bolnavii cu HCA non A — non B pot prezenta însă evidențe de instalare a unei ciroze hepatice.

11.4.2. HEPATITE CRONICE DE ALTE CAUZE

În situații particulare de funcționalitate a sistemului imunitar al copilului — de exemplu la nou-născut sau la bolnavii imunodeprimați — și *alte infecții virale* ca, de exemplu, *infecția cu virus rubeolic sau cu virus citomegalic, pot determina HC.*

Scanned with OKEN Scanner

Infestațiile parazitare cronice (de exemplu schistosomiaza, infecția cu *E. histolytica*) nu constituie, în condițiile epidemilogice ale țării noastre, cauze de HC la copil.

O serie de *cauze metabolice ereditare* (boala Wilson, galactozemia congenitală, deficitul de alfa$_1$-antitripsină, intoleranța ereditară la fructoză) reprezintă situațiații etiologice relativ rare ale HC la copil.

Dezvoltarea unei HC a fost demonstrată și în cadrul unor *hepatite medicamentoase* (determinate îndeosebi de oxifenisatin, afla-metil DOPA, izoniazidă, papaverină, clometacină și unele substanțe antimitotice, ca de exemplu Metotrexatul).

În fine, o mică proporție a HC însoțesc *bolile sistemice* (colita ulceroasă, artritele cronice juvenile, LES) sau constituie, probabil, *boli autoimune* (hepatita cronică autoimună, hepatita „lupoidă").

De asemenea, obstrucția biliară prelungită la copil — consecința bilei hipervîscoase din fibroza chistică de pancreas sau a unui chist de coledoc — conduce la ciroză biliară, de obicei prin intermediul unui stadiu de manifestări clinice și biologice compatibile cu diagnostcul de HC (hepatomegalie, creșterea moderată a nivelului transaminazelor serice, semne de insuficiență hepatocelulară cu hipoalbuminemie, alungirea timpului de protrombină) și însoțite de modificări histopatologice persistente (semne de colestază în spațiile porte, infiltrat inflamator și dezvoltarea de fibroză în spațiile porte, distrucția progresivă a celulelor hepatice periportale).

Nu există date privind contribuția *etilismului* la determinarea HC la copil și adolescent, dar — cu mare probabilitate — aceasta constituie o cauză excepțională.

11.5. PATOGENIE

11.5.1. PATOGENIA HEPATITEI CRONICE CU VIRUS B (HCVB)

Conform cunoștințelor actuale, patogenia HCVB este explicată prin intervenția a doi factori patogenici:

a) *Persistența infecției cu VHB, probabil ca urmare a unei anomalii a răspunsului imun mediat celular.* Atît HCP, cît și HCA determinate de VHB sînt rezultatul persistenței infecției virale. Dovezi în acest sens sînt: demonstrarea prezenței Ag HBc în nucleul hepatocitelor la bolnavii cu HCA; persistența Ag HB$_s$ în serul bolnavilor cu HCP și HCA; evidențierea Ag HB$_s$ în hepatocitele bolnavilor cu HC (cu repartiție difuză în citoplasmă în HCP, în care aspectul la colorațiile uzuale este de celule hepatice cu citoplasmă „în sticlă mată", *ground glass* și cu repartizarea predominant perimembranoasă în HCA) prin utilizarea tehnicilor de colorație cu orceină (Deodhar, Tapp și Scheuer, 1975) (a se vedea fig. 39 și 40); menținerea prelungită a unui titru crescut de AC din clasa IgM anti-HB$_c$ în serul bolnavilor cu HCA, ca expresie a replicării virale persistente (confirmă și prin evidențierea ADN-polimerazei virale și a particulelor Dane — formate din ADN al virusului B în serul acestor bolnavi prin tehnici speciale).

Scanned with OKEN Scanner

Argumente în favoarea deficitului imunologic celular sînt furnizate de determinarea subpopulațiilor limfocitare în HC, care a arătat scăderea limfocitelor T, cu o diminuare a raportului T_4/T_8 (limfocite helper/limfocite supresoare); *null cells* sînt, de asemenea, crescute.

Incapacitatea mecanismelor imunologice celulare de a elimina hepatocitele infectate cu VHB ar putea avea variate mecanisme, fiind avansate următoarele explicații: creșterea limfocitelor T supresoare (Eddleston și Williams, 1974); deficitul limfocitelor T citotoxice (*natural Killers*, NK); prezența unor AC blocanți pentru limfocitele T citotoxice pe membrana hepatocitelor (Kawanishi și MacDermott, 1979); defectul limfocitelor T citotoxice de a recunoaște markerii genetici din sistemul HLA pe membrana hepatocitară, proces esențial în declanșarea răspunsului imun celular.

b) *Intervenția probabilă a mecanismelor imune/autoimune în realizarea persistenței inflamatorii hepatice.*

În HCA, factorii imunologici sînt incriminați în progresiunea leziunilor hepatocitare; argumente în acest sens sînt furnizate de PBH care demonstrează prezența infiltrației marcante limfoplasmocitare a spațiilor porte și a perenchimului lobular (aspect similar cu cel din alte cazuri de hipersensibilitate mediată celular, tipul IV în clasificarea Gell-Coombs), ca și de prezența hipergammaglobulinemiei și autoanticorpilor circulanți cu specificitate tisulară.

Factorul inițiator al leziunilor hepatocelulare în infecția cu virusul HB este virusul însuși; infecția virală are însă ca rezultat și faptul că o serie de constituenți ai hepatocitelor lezate devin antigenici, ceea ce duce la o reacție imunocelulară autoîntreținută, avînd ca rezultat hepatopatia cronică inflamatorie (Dudley, Fox și Sheila Sherlock, 1972). Intervenția imunității mediate celular față de Ag hepatocelulare a fost demonstrată în HCA și acest proces este mediat de limfocite și mononucleare; limfocitele din sîngele periferic de la bolnavii cu HCA sînt citotoxice față de celulele hepatice *in vitro*.

În infecția cu VHB (fig. 75), Ag HB_c este produs în nucelul hepatocitelor; Ag HB_s este produs în citoplasmă fiind adăugat HB_c pentru a forma particula virală și — la ieșirea virusului din celulă — este introdusă în compoziția particulelor virale și o porțiune din membrana hepatocitelor infectate. Limfocitele T devin astfel sensibilizate atît față de Ag virale, cît și față de (auto) Ag de membrană; răspunsul imun celular este dirijat atît față de virus, cît și față de celula hepatică, conducînd la liza (necroza) celulei hepatice (Dudley, Fox și Sheila Sherlock, 1972).

Pentru bolnavii cu HCA HB_s^+ și HB_s^-, un antigen al membranei hepatocitare — LSP (*liver specific protein*) — este socotit a fi implicat în procesul autoimun (Meyer zum Buschenfelde, Manns, Hütteroth și colab., 1979); de asemenea, un alt Ag de membrană — LMP (*liver membrane protein*) — ar putea constitui Ag față de care sînt îndreptate procesele autoimune, îndeosebi în HCA non A — non B. În acest din urmă grup, s-a demonstrat prezența unei IgG fixate de membrana hepatocitelor și acest proces este corelat cu persistența necrozei hepatocitare (Tage-Jensen, Arnold, Dietrichson și colab., 1977). Imunitatea mediată celular față de ambele proteine de membrană hepatocitară s-a demonstrat în HCA Ag HB_s^+ și Ag HB_s^-.

Mecanismele imunologice responsabile de întreținerea procesului inflamator cronic hepatic nu sînt însă complet descifrate în prezent; este di-

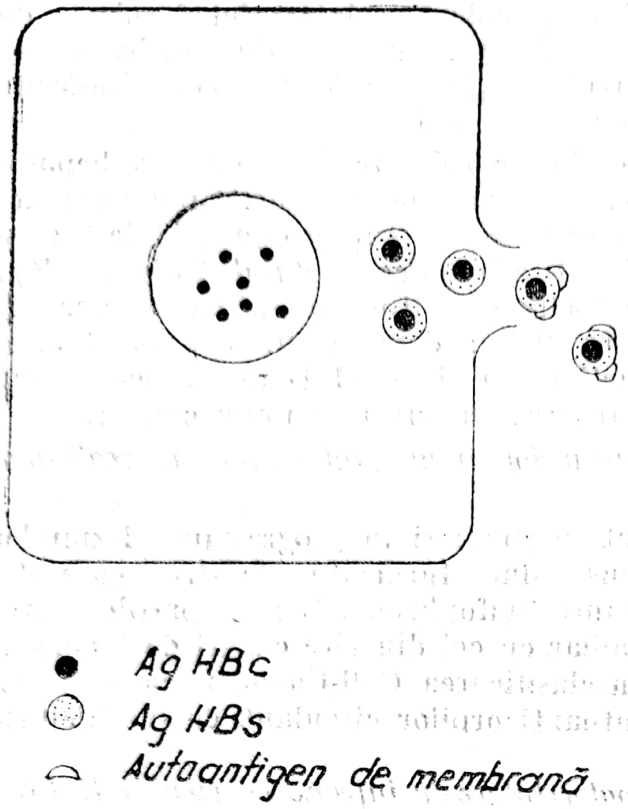


Fig. 75 — Hepatită cu virus B. Antigenul *core* este produs în nucleul hepatocitului și antigenul de suprafață în citoplasmă ; din asamblarea acestora rezultă particula virală. Particula virală părăsind hepatocitul conține și un fragment antigenic al membranei hepatocitare (schematic după Sheila Sherlock, 1981).

ficil de separat evenimentele primare de fenomenele imunologice secundare lezării hepatice *per se* ; pe de o parte, s-a demonstrat prezența de celule mononucleare sensibilizate față de Ag hepatocitare de membrană și la persoane sănătoase.

Manifestările extrahepatice întîlnite în HCAVB sînt legate de prezența complexelor imune circulante (în unele dintre aceste complexe evidențiindu-se Ag HB_s) : glomerulonefrita membranoasă, artrita, erupțiile cutanate, fenomenele vasculitice în prezența crioglobulinelor etc. (E. Popescu, 1986).

11.5.2. PATOGENIA HC POSTVIRALE NON A – NON B

Infecția cu virus hepatitic non A—non B este urmată de un spectru larg de manifestări hepatice (infecție subclinică, hepatită acută icterică sau anicterică, HCP sau HCA, starea de purtător sănătos). Este posibil ca atît istoria naturală a infecției cu VH non A — non B, cît și patogenia HC în aceste infecții, să fie determinate de particularitățile răspunsului imunologic al gazdei, similar cu ceea ce se întîmplă în infecția cu virus HB.

11.5.3. PATOGENIA HCA AUTOIMUNE („HEPATITA LUPOIDĂ")

Hepatita cronică autoimună este prototipul bolilor hepatice induse prin reacții imune. A fost descrisă prima dată de Waldenström, apoi Mackay o definește ca hepatită cronică „lupoidă" cu 5 markeri ai procesului autoimun : hipergamaglobulinemie, autoanticorpi circulanți inclusiv anticorpi anti-

Scanned with OKEN Scanner

nucleari, infiltrat limfocitar hepatic, răspuns terapeutic la corticostercizi și asocierea cu alte boli autoimune. Afecțiunea interesează de obicei femei tinere (70—80 la sută) care clinic prezintă astenie, amenoree, absența markerilor virali și transfuziilor, transaminaze crescute, hipergamaglobulinemie peste 3 g la sută, autoanticorpi (antinucleari, antimușchi neted, antiribozomali, antiliproproteină specifică hepatică). Rudele au boli mediate imun sau prevalența crescută a autoanticorpilor. Sub aspect genetic este frecvent fenotipul HLA-8 și DRW-3 care realizează creșterea numărului limfocitelor B IgM pozitive, creșterea raportului TH/Ts, scăderea răspunsului celulelor T supresoare la Con A. Există o asociere cu alte boli autoimune: tiroidită Hashimoto, vasculită, artrită, uveită etc. În histologie apare necroză, inflamație periportală cu distrucția hepatocitelor. Analiza infiltratului limfocitar a evidențiat celule T helper central, T supresoare periportal, celulele NK și K fiind rare sau absente. Antigenele MHC clasa I sînt prezente pe hepatocite, iar clasa a II-a pe celulele sinusoidale. Celulele T helper, scăpate de sub controlul celulelor T supresoare (cu activitate deficitară posibil predeterminată genetic), stimulate de celulele prezentatoare de antigen (macrofage activate) secretă limfokine, care favorizează fibrogeneza, sau induc limfocitele T citotoxice. Deci, în patogeneză, există o diminuare a numărului și funcției celulelor supresoare nespecifice, cît și un defect al funcțiilor T supresoare specifice de antigen cu apariția de anticorpi față de antigenele membranei hepatocitare. Defectul celulelor T supresoare ar putea fi predeterminat genetic: incidența crescută la rude a autoanticorpilor și antigenelor leucocitare umane HLA-B8 și DW-3. Moștenirea unei gene sau a unor gene de la nivelul locusului B și D a complexului major de histocompatibilitate de pe cromosomul 6 predispune la dezvoltarea bolii.

11.5.4. PATOGENIA HC MEDICAMENTOASE ȘI TOXICE

Realizează HC substanțele care produc leziuni hepatocelulare prin acțiune toxică directă: necroză hepatocelulară prin interferența directă a substanțelor toxic-medicamentoase sau a metaboliților acestora cu funcțiile vitale hepatocelulare sau prin lezarea membranelor intracelulare; inflamația hepatică este secundară, procesul fiind dependent de doza și durata administrării și reversibil — cu *restitutio ad integrum* sau fibroză hepatică reziduală — la întreruperea contactului cu substanța (paracetamol, tetraciclină). O altă serie de medicamente produc HCA prin intervenția mecanismelor imunologice („sensibilizare medicamentoasă", ex HIN, alfa-metil DOPA, oxifenisatin). Fenotiazinele pot produce hepatită colestatică, iar metotrexatul realizează în special fibroză hepatică accentuată (a se vedea fig. 55).

11.6. TABLOU CLINIC ȘI BIOLOGIC

11.6.1. TABLOUL CLINIC ȘI BIOLOGIC AL HCPVB

Motivele prezentării la medic ale copilului cu HCPVB sînt, cel mai adesea, astenia, testele funcționale hepatice anormale depistate întîmplător sau prezența unei ușoare hepatomegalii neexplicate. În antecedentele bolnavului

Scanned with OKEN Scanner

poate exista o HAVB — formă ușoară sau medie, dar — cel mai adesea — anamneza este negativă. În evoluția unei HAVB, diagnosticul de HCPVB este suspicionat în momentul în care valoarea transaminazelor rămîne persistent crescută după faza acută a bolii.

În majoritatea cazurilor, bolnavul este clinic asimptomatic. Pot exista, uneori, simptome generale și gastrointestinale destul de nespecifice : astenie, inapetență, intoleranță alimentară la grăsimi, disconfort în hipocondrul drept, postprandial sau după efort. Lipsesc semnele clinice de boală hepatică cronică evolutivă (ex. : angioamele *spider*, splenomegalie ș.a.).

Examenul clinic este, de obicei, negativ, cu excepția unei ușoare hepatomegalii sensibile la palpare.

Biologic, testele funcționale hepatice sînt puțin modificate : transaminazele serice sînt crescute la valori de 2—5 ori mai mari decît cele normale, uneori persistent timp de mai mulți ani, în timp ce bilirubina serică, FAS, gammaglobulinele serice și timpul de protrombină sînt normale. Imunoglobulinele G serice sînt puțin crescute.

Asocierea etiologică cu virusul hepatitei B este demonstrată de prezența Ag HB_s într-o proporție de 40—80% din cazuri (Feist, 1977 ; Mowat, 1984) ; anticorpii anti-HB_c pot fi prezenți, dar obișnuit în titru redus, în timp ce Ag HB_e este nedemonstrabil în serul bolnavilor. Ag HB_s poate fi demonstrat prin coloratia cu orceină în hepatocitele bolnavului.

Diagnosticul pozitiv trebuie stabilit pe baza datelor histopatologice (PBH). PBH este indicată dacă testele funcționale hepatice sînt persistent modificate, timp de 3—6 luni ; dacă PBH este practicată mai precoce, diagnosticul diferențial cu modificările reziduale ale unei HVA (fig. 76) este greu de făcut. Dacă există dificultăți în interpretarea primei biopsii hepatice, este indicată repetarea sa după minimum 6 luni. Tabloul histopatologic al HCP a fost anterior descris (a se vedea cap. 11.3.1.).

Fig. 76 — Fibroză reziduală posthepatitică. Benzi de țesut fibros, fără extensie intralobulară. Delimitare netă între benzile de țesut conjunctiv și parenchimul hepatic. Proces inactiv.

Scanned with OKEN Scanner

11.6.2. TABLOUL CLINIC ŞI BIOLOGIC AL HCP DE ALTE ETIOLOGII

Tablouri clinico-biologice similare pot fi întîlnite şi în cazul altor etiologii : în HV non A — non B (în relaţie adesea cu transfuzii de sînge sau produse de sînge — ex. concentrat de factor 8), în boala Wilson, hepatopatiile toxic-medicamentoase (determinate de alfa-metil DOPA, HIN ş.a.), în afectarea căilor biliare secundară chistului de coledoc, în bolile cronice inflamatorii intestinale (colită ulceroasă, ileită regională), în infestaţia cu Schistosoma mansoni ş.a., dar unele date anamnestice, clinice, histopatologice şi testele diagnostice specifice orientează asupra etiologiei.

11.6.3. TABLOUL CLINICO-BIOLOGIC AL HC LOBULARE

HC lobulară este rară la copil. Tabloul clinic este similar cu cel al HCPVB, dar Ag HB_s este obişnuit negativ (Sheila Sherlock, 1981). Unele cazuri pot fi urmarea HVA non A — non B. Evoluţia HC lobulare se caracterizează prin remisiuni şi recăderi, acestea din urmă însoţite de creşterea marcată a transaminazelor. Pot fi evidenţiaţi, uneori, antoanticorpi serici (în special antimuşchi neted şi antimitocondrial). Diagnosticul pozitiv, ca şi diagnosticul diferenţial cu alte forme de HC nu este posibil decît prin PBH.

11.6.4. TABLOUL CLINICO-BIOLOGIC AL HCA AG HB_s (–) (HEPATITA CRONICĂ AUTOIMUNĂ, HC „LUPOIDĂ")

Boala interesează îndeosebi copiii de sex feminin şi adolescentele (50% din cazuri se înregistrează la grupa de vîrstă 10—20 de ani. Sheila Sherlock, 1981). *Debutul* este, obişnuit, insidios şi caracterizat prin astenie sau icter ; aproximativ 50% din bolnavi au un tablou iniţial mimînd o hepatită acută, dar care se caracterizează prin persistenţa icterului (Mistilis şi Blackburn, 1970). De notat însă că HCA autoimună poate evolua asimptomatic o perioadă relativ lungă de timp înainte de debutul icterului şi că, uneori, e depistată la examenele paraclinice de rutină. Deşi, obişnuit, nivelurile bilirubinei serice sînt crescute, unele bolnave pot fi anicterice, iar icterul franc este deseori episodic ; rareori se înregistrează icter intens, colestatic. Amenoreea este un simptom obişnuit întîlnit la debut, ca şi epistaxisul, sîngerările gingivale şi echimozele spontane sau apărute la traumatisme minime.

La *examenul clinic*, copilul de sex feminin sau adolescenta au o dezvoltare somatică, obişnuit, bună. Se observă cvasiconstant prezenţa angioamelor pe regiunile feţei, cervicală anterioară şi/sau toracică superioară sau pe membre ; angioamele sînt de talie mică şi evoluează în puseuri paralele cu evoluţia bolii. Se mai notează prezenţa vergeturilor (*striae*) cutanate livide pe coapse şi flancuri, iar în cazurile severe şi pe membrele superioare, sîni şi regiunea dorsală. Faciesul poate avea aspect cushingoid, chiar în absenţa corticoterapiei. Acneea este evidentă şi se poate nota hirsutismul ; constant sînt prezente echimozele cutanate.

La examenul abdomenului se notează hepatomegalie moderată, sensibilă, cu marginea anterioară de consistenţă fermă ; uneori lobul hepatic stîng

Scanned with OKEN Scanner

este disproporționat crescut ; rareori suprafața hepatică este neregulată, nodulară. În stadiile tardive dimensiunile ficatului se reduc progresiv și ficatul devine impalpabil. Splenomegalia este aproape constantă, uneori voluminoasă.

Ascita, edemele și encefalopatia portală sînt manifestări tardive ale HCA autoimune.

Evoluția este obișnuit caracterizată prin puseuri de activitate, alternînd cu perioade de remisiune.

O caracteristică importantă a HCA autoimune este faptul că boala nu este localizată exclusiv hepatic, manifestările sistemice sînt variate, notîndu-se tiroidită Hashimoto cu mixedem sau tireotoxicoză ; anemie hemolitică Coombs pozitivă (Thompson și Hart, 1973) ; stare febrilă prelungită (în special la bolnavele cu prezența celulelor LE, Read, Harrison, Sheila Sherlock, 1963) ; poliartrită recurentă, migratorie, nedeformantă a articulațiilor mari (manifestată mai ales prin artralgii și impotență funcțională, fără tumefacție articulară inflamatorie marcată) ; manifestările de capilarită cutanată alergică, exprimate prin papule inflamatorii active cu crustă centrală, dar și prin leziuni în formă de cicatrice deprimate, leziuni eritematoase, erupție facială similară cu cea din LES, erupții papuloase și purpurice (Sarkany, 1966) ; manifestări pulmonare (pleurezie, infiltrate pulmonare tranzitorii, atelectazie, mai rar alveolită fibroasă sau hipertensiune pulmonară tranzitorie — Read, Harrison și Sheila Sherlock, 1963) ; dilatarea vaselor pulmonare precapilare și dezvoltarea anastomozelor vasculare pulmonare duc la aspectul radiologic de accentuare a desenului vascular pulmonar, frecvent notată ; modificări endocrine : aspectul cushingoid al faciesului, acneea, hirsutismul, prezența vergeturilor în absența corticoterapiei, ginecomastia la băieți, amenoreea, dezvoltarea diabetului zaharat înainte și după instaurarea corticoterapiei (Read, Harrison și Sheila Sherlock, 1963) ; splenomegalie în absența hipertensiunii portale, deseori asociată cu adenopatii generalizate ; manifestări renale (PBR efectuată la cazurile de HCA autoimună a demonstrat prezența de glomerulită chiar în absența proteinuriei și coincizînd cu clearance normal de creatinină ! ; s-au evidențiat depozite nodulare de IgG și C în glomeruli, ca și prezența în ser a autoanticorpilor antimembrană bazală la circa 50% din bolnavi, aceștia din urmă fiind necorelați însă cu severitatea interesării renale (Sven, Blair și Kaplan, 1967) ; manifestări hematologice diverse, în afara anemiei hemolitice autoimune anterior menționate (anemie ușoară normocromă, normocitară, leucopenie, trombocitopenie, neutropenie autoimună cu anticorpi antileucocitari din clasa IgG — Boxer, Yokogama și Wiebe, 1972) ; manifestări gastrointestinale (anemie pernicioasă, colită ulceroasă) ; manifestări oculare (sindrom Sjögren-*Keratoconjunctivitis sicca*, în aproximativ 1/2 din cazuri, Golding, Bown, Masson și colab., 1970).

Biologic, tabloul este acela al unei HCA cu activitate marcată : hiperbilirubinemie între 2 și 10 mg/dl, predominant conjugată, hipergammaglobulinemie marcată, peste 3 g/dl, creșterea marcată a imunoglobulinelor serice, scăderea albuminelor serice în stadiile tardive ale bolii, creșterea marcată a transmainazelor serice. Timpul de protrombină este prelungit, char în stadiile precoce ale HCA autoimune.

O caracteristică biologică remarcabilă a HCA autoimune o constituie prezența frecventă și în titruri crescute a autoanticorpilor serici tisulari ne-

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 77 — Electroforeza proteinelor plasmatice în hepatita lupoidă. Protidemia: 122 g/l. Gamaglobulinele reprezintă 57% din proteinele totale.

specifici: AAN, AC antimuşchi neted, AC antimitocondriali, AC faţă de proteinele de membrană hepatocitare. AAN sînt prezenţi la aproximativ 80% din bolnavi, corelîndu-se cu hipergammaglobulinemia şi fiind un indicator de activitate a bolii şi de eficienţă a corticoterapiei; AC antimuşchi neted se notează la 70% din bolnavi, avînd titruri peste 1/40 (sînt anticorpi din clasa IgM, în relaţia cu actina S din muşchiul neted şi scheletic, fiind prezentă şi în membranele celulare şi elementele contractile — citoscheletul — hepatocitelor); AC antimitocondriali, evidenţiabili la aproximativ 30% din bolnavi; AC faţă de proteinele de membrană hepatocitară (deşi aceştia nu au valoare de investigaţia de rutină).

Tabloul histopatologic este, în general, al unei HCA severe, activitatea este însă variabilă atît în zone diverse ale ficatului, cît şi în lobulii individuali, putînd fi întîlnite în PBH şi zone hepatice aproape normale. Se observă infiltrate inflamatorii bogate — în special compuse din limfocite şi plasmocite — în ariile portale şi extinzîndu-se intralobular (fig. 78). Caracteristică este formarea de septuri fibrocelulare şi izolarea unor grupuri de hepatocite cu formarea de rozete. Profilarea conjunctivă în spaţiile porte este accentuată, extinzîndu-se peri- şi intralobular. Necrozele parcelare periferice sînt notabile.

Deşi inflamaţia şi necroza hepatocelulară pot diminua în perioadele de remisiune — spontane sau sub acţiunea terapiei imunosupresive — boala rămînînd inactivă pentru perioade de timp variabile, regenerarea parenchimatoasă este inadecvată şi restaurarea aspectului normal parenchimatos nu e posibilă. Ciroza hepatică (care poate fi prezentă la 1/3 din bolnave, histologic, încă în momentul diagnosticului !, Read, Harrison şi Sheila Sherlock, 1963) se dezvoltă rapid, în aproximativ 2 ani de la debut. Prin PBH iterative, s-a demonstrat că, pe măsura evoluţiei HCA autoimune, infiltratele inflamatorii devin mai puţin proeminente, leziunile de necroză parcelară periferică diminuă şi procesul de fibroză avansează, cu constituirea unui tablou histo-

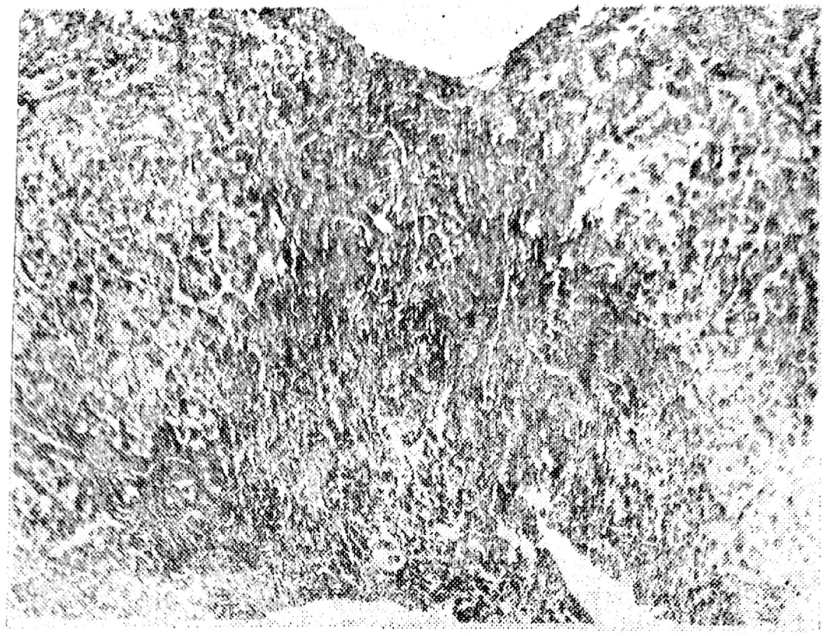


Fig. 78 — Hepatită lupoidă. Infiltrație plasmocitară.

patologic de ciroză hepatică inactivă sau — mai frecvent — de ciroză hepatică activă ; ficatul devine mic și cu aspect macroscopic clar de ciroză macronodulară în final.

11.6.5. TABLOUL CLINICO-BIOLOGIC AL HCAVB

O parte din bolnavi au antecedente de HAVB, dar cel puțin 2/3 din cazuri au debut insidios, fără antecedente clare de hepatită acută (Mowat, 1984). La bolnavii cu antecedente de HAVB, un istoric de hepatită recurentă, de recădere a hepatitei sau de hepatită cu icter persistent peste 4 săptămîni de la debut sugerează posibilitatea unei HCAVB.

Așa cum s-a arătat anterior, cronicizarea unei HAVB depinde de statusul bolnavului — în special de statusul imunologic — și de replicarea continuă a VHB în hepatocite. Nu există evidențe că un subtip particular de HAVB cronicizează mai frecvent și nici nu există dovezi ale unei predispoziții genetice pentru cronicizare (legătura cu anumite antigene de histocompatibilitate HLA).

Corticoterapia administrată bolnavilor cu HAVB pare să favorizeze persistența infecției (Sheila Sherlock, 1984) ; nu există relații sigure cu efortul efectuat în perioada de convalescență sau cu unele excese alimentare. În schimb, vîrsta — legată și de particularitățile imunologice — pare să aibă o influență, cronicizarea infecției cu VHB fiind mai frecventă la sugari și bătrîni ; dobîndirea infecției în perioada neonatală este urmată frecvent — datorită răspunsului imun celular mult deprimat față de VHB — starea de purtător cronic aparent sănătos.

Conform cunoștințelor actuale, markeri de cronicizare ai unei HAVB pot fi socotiți : persistența Ag HB_s în ser peste 3 luni ; persistența Ag „e" în ser ; creșterea persistentă a IgG serice ; prezența AC anti-HB_c în ser, care

Scanned with OKEN Scanner

sugerează continuarea replicării virale din clasa IgM ; unele aspecte histopatologice întîlnite la PBH (pătrunderea infiltratului inflamator portal în parenchimul adiacent, formarea punților de necroză porto-portale și porto-centrale. prezența Ag HB_s în hepatocite, aspectul de „geam mat" al citoplasmei hepatocitelor la colorația Shikata cu orceină, evidențierea prin tehnici de imunofluorescență a Ag HB_c în nucleul hepatocitelor — Deodhar, Tapp și Scheuer, 1975, Sheila Sherlock, 1984, Fl. Căruntu, 1986).

În schimb, persistența testelor de floculare pozitivează, nivelul transaminazelor și al bilirubinemiei nu sînt indicatori fideli de cronicizare.

Markeri ai evoluției favorabile, spre vindecare, a unei HVAB sînt, clearance-ul Ag HB_s, apariția AC anti-HB_s, apariția anticorpilor anti-HB_e: negativarea ADN-polimerazei.

Motivele prezentării la medic sînt, deseori, nespecifice : astenie, marcată fatigabilitate, anorexie, scădere ponderală, febră, vărsături, diaree, dureri abdominale, amenoree la convalescente.

Unii din bolnavi pot avea simptome și semne similare HVA : anorexie, greață, astenie marcată, vărsături, icter, hepato-splenomegalie, urini pleiocrome, scaune decolorate.

Deseori, HCA este suspectată numai în prezența unei hepatomegalii, sau a anomaliilor testelor funcționale hepatice. Pot fi prezente semne datorate manifestărilor extrahepatice, sistemice, ale HCAVB: artralgii, glomerulonefrită membranoasă, *rash*-uri cutanate. Ascita, hematemeza (sîngerare la nivelul unor varice esofagiene în cadrul hipertensiunii portale) și encefalopatia portală sînt manifestări tardive ale HCAVB.

Examenul clinic al bolnavului cu HVAB demonstrează, obișnuit, prezența unei hepatomegalii, cu consistență crescută a ficatului la palpare, splenomegalie și prezența de angioame — *spider* multiple (> 10) sau mari, eritem palmar, eventual subiecter sau icter. Manifestările hemoragice (epistaxis, gingivoragii, purpură, echimoze), edemele, ascita și circulația colaterală abdominală de tip porto-cav sînt depistate în stadiile tardive de evoluție ale HCAVB.

Testele funcționale hepatice evidențiază creșteri fluctuante ale transaminazelor serice (valori ale TGP de peste 5 ori și pînă la de 30 de ori valorile normale), creșterea bilirubinei serice și niveluri ușor crescute ale FAS, concentrații normale ale albuminei serice în stadiul precoce și hipoalbuminemie în stadiul precirotic și — frecvent — alungirea timpului de protrombină. Gammaglobulinele serice sînt moderat crescute, există o creștere notabilă a IgG și IgM iar anomaliile autoimune sînt mai puțin evidente (anticorpii antimușchi neted, cînd sînt prezenți, au titruri reduse, anticorpii antimitocondriali sînt obișnuit absenți, FAN lipsesc ; anticorpii antialbumină umană polimerizată pot fi prezenți la 80% din bolnavi). Ag HB_s este prezent în ser în titru invers proporțional cu severitatea bolii ; în stadiile tardive Ag HB_s este detectat cu dificultate. Ag HB_c poate fi demonstrat în nucleul hepatocitelor ; Ag „e" și Ac anti „e" sînt obișnuit prezenți.

Examenul scintigrafic demonstrează mărirea de volum a ficatului, cu o captare neomogenă a substanței de contrast (traducînd remanieri ale circulației sanguine intraparenchimatoase) și hipercaptare splenică (fig. 79, 80).

PBH este esențială pentru stabilirea diagnosticului ; anomaliile inițiale ale coagulării pot contraindica temporar PBH, dar practicarea acesteia

Scanned with OKEN Scanner

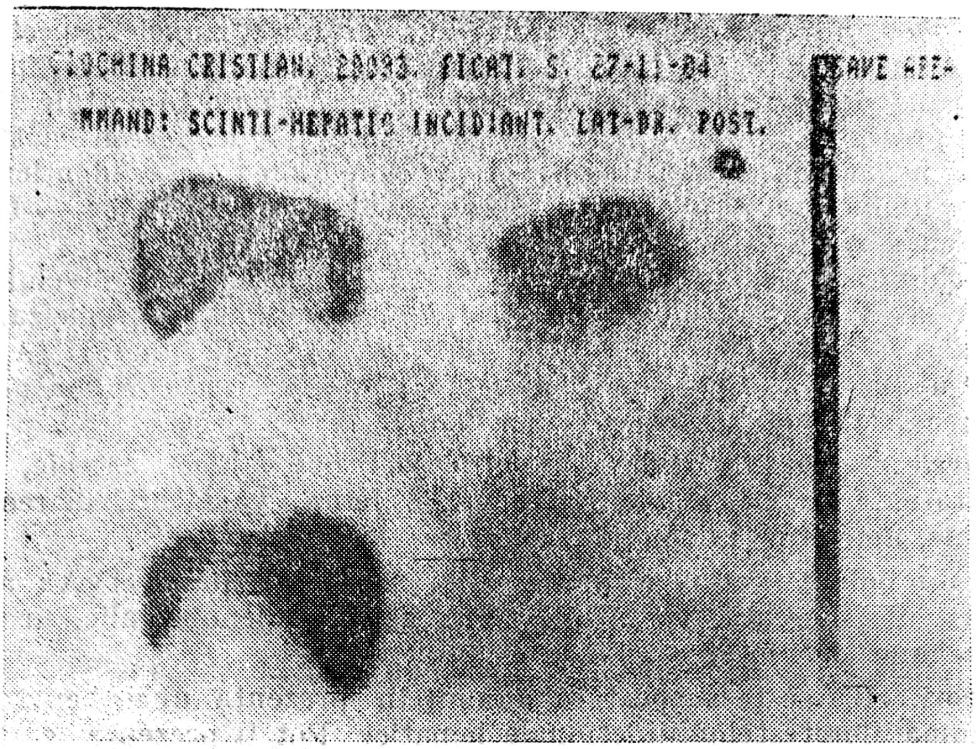


Fig. 79 — Scintigrafie hepatosplenică. Copil în vîrstă de 14 ani cu hepatită cronică agresivă. Moderată hepatomegalie. Conturul hepatic este regulat. Captarea radiofarmaceuticului este relativ neomogenă pe întreaga arie hepatică. Fixarea splenică de intensitate net crescută, treapta 5—6 a scării de intensitate alb-negru ; splenomegalie marcată, vizibilă atît în incidenţă anterioară cît şi posterioară.

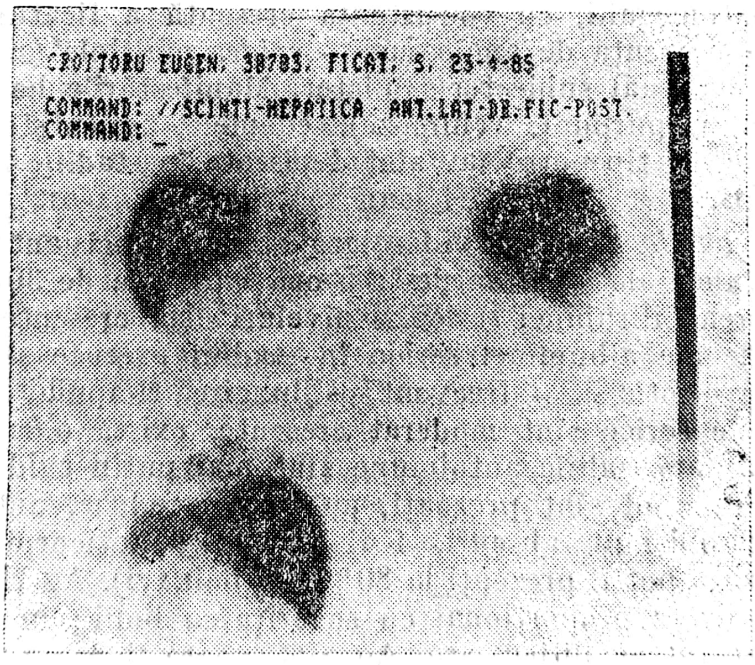


Fig. 80 — Scintigrafie hepatosplenică. Copil în vîrstă de 12 ani cu hepatită cronică agresivă. Imagine scintigrafică cu discretă hepatomegalie difuză, schiţă de lob Riedl, contur hepatic regulat. Distribuţie relativ omogenă a radiocoloidului cu afectare moderată a gradientului centro-periferic. Captare splenică prezentă, treapta 2—3 de intensitate. Splenomegalie incipientă, cu tendinţă de orizontalizare a splinei.

Scanned with OKEN Scanner

devine posibilă după 2—3 luni de tratament. Examenul histopatologic stabileşte şi severitatea HCAVB. Spre doesebire de HCA autoimună, modificările histopatologice comparabile cu diagnosticul de ciroză hepatică sînt întîlnite tardiv în evoluţia HCAVB. Este de subliniat că datele clinice şi biologice nu se corelează, deseori, cu tabloul histopatologic, ceea ce demonstrează necesitatea absolută a practicării PBH în cazurile de suspiciune de HC la copil (Mowat, 1981).

11.6.6. TABLOUL CLINICO-BIOLOGIC AL HC VIRALE NON A – NON B

HVA non A — non B, atît cele posttransfuzionale, cît şi cele legate de utilizarea de produse de sînge şi sporadice, cronicizează în proporţie de 30—40% (Sheila Sherlock, 1981). Cronicizarea poate fi direct, în continuarea unei HVA non A — non B sau se poate dezvolta insidios.

Tabloul clinico-biologic al HC virale non A — non B nu are caracteristici distinctive faţă de HC de alte etiologii, cu excepţia unor fluctuaţii marcate ale nivelului TGP. Nu se detectează auto-anticorpi serici, iar nivelele imunoglobulinelor sînt, în mod obişnuit, normale. Există markeri serici specifici ai infecţiei cu VH non A — non B, dar nu sînt de uz curent.

Aspectul histopatologic, obişnuit, este acela al unei HCP sau al unei HCA cu agresivitate moderată. Modificări mai specifice sînt prezenţa concomitentă a steatozei hepatice şi a unui grad disproporţionat de infiltraţie celulară sinusoidală, precum şi evidenţa afectării căilor biliare — epiteliu biliar neregulat, infiltraţie inflamatorie celulară de tip acut sau cronic.

Evoluţia este caracterizată prin alternanţa de perioade de activitate şi de remisiuni, asociate cu variaţii în acelaşi sens ale transaminazelor serice.

11.6.7. TABLOUL CLINICO-BIOLOGIC AL HC TOXICO-MEDICAMENTOASE

Aspecte de HCA au fost descrise în cazul utilizării unor medicamente ca : oxifenisatinul, alfa-metil DOPA, HIN, nitrofurantoinul. Sînt interesate însă în special persoanele mai în vîrstă, de sex feminin. Tabloul clinic este caracterizat prin icter şi hepatomegalie. Biologic, transaminazele gammaglobulinele sînt crescute şi pot fi demonstrate celule LE în sîngele periferic. Puncţia biopsie hepatică arată aspecte de HCA şi chiar ciroză hepatică. În majoritatea cazurilor, se observă ameliorare clinică şi biochimică după oprirea administrării medicamentelor incriminate şi exacerbare la reexpunerea la drog.

11.7. ABORDAREA DIAGNOSTICĂ A BOLNAVULUI CU HC

Prezentăm în tabelul 20, datele clinice, biologice şi histopatologice necesare stabilirii diagnosticului şi etiologiei HC la copil.

În tabelul 21 înfăţişăm elementele de diagnostic diferenţial între HCP şi HCA la copil.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 20

Elemente clinice, biologice şi histopatologice pentru diagnosticul de HC la copil
(modificat după Sheila Sherlock şi A. P. Mowat)

Motivele prezentării la medic

— Antecedente de HVA ; absenţa vindecării (clinic şi/sau biologic), recădere
— Bolnavi care au primit transfuzii de sînge sau preparate de sînge (ex. plasmă antihemofilică, concentrat de factor VIII)
— Astenie, fatigabilitate, anorexie, alterarea stării generale
— Dureri abdominale, greaţă, vărsături, discomfort abdominal postprandial sau la efort, meteorism
— Date clinice anormale la examenul clinic de rutină : hepato- şi/sau splenomegalie, icter, edeme, mărire de volum a abdomenului, ascită (tardiv), circulaţie colaterală (tardiv), hemoragie digestivă superioară (tardiv)
— Teste funcţionale hepatice anormale sau test pentru Ag HB_s pozitiv „de rutină"

Examenul clinic

— Semne de hepatopatie cronică evolutivă : febră, scădere ponderală, eritem palmar, angioame *spider*
— Erupţii cutanate, artralgii/artrită, aspect cushingoid al faciesului, amenoree, ginecomastie, vergeturi
— Epistaxis, hemoragii gingivale, echimoze
— Hepatosplenomegalie, icter ; tardiv : circulaţie colaterală, ascită, edeme, hemoragie digestivă superioară, semne de encefalopatie porto-sistemică
— Manifestări sistemice : glomerulonefrită, sindrom nefrotic, tiroidită, pericardită, anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie ş.a.

Examene de laborator de screening („de rutină")

— Teste funcţionale hepatice : bilirubină serică, transaminaze serice, gammaglobuline, albumină serică, FAS, timp de protrombină
— Examene hematologice : Hb, numărul de leucocite, formula leucocitară, numărul de trombocite, fenomen LE
— Ag HB_s şi AC anti HB_s (metode radioimunologice sau enzimatice, RIA, ELISA)

Examene de laborator speciale

— Autoanticorpi serici : FAN, anticorpi antimuşchi neted, anticorpi antimitocondriali, anticorpi antialbumină umană
— Cupremie, ceruloplasmină serică
— Examen la lampa cu fantă (inel Kayser-Fleischer)
— Alfa$_1$-antitripsină
— Testul sudorii
— Ag HB_e în ser, AC anti HB_s

Scintigrama hepato-splenică

Puncţia biopsie hepatică

— Coloraţie cu hematoxilină-eozină şi coloraţii pentru ţesut conjunctiv
— Coloraţie Shikata cu orceină
— Interpretare competentă

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 21

Elemente de diagnostic diferențial între hepatita cronică persistentă și hepatita cronică agresivă la copil

Criteriul	Hepatita cronică persistentă	Hepatita cronică agresivă*
1	2	3
Anamneză și date de examen clinic general	• Stare generală nemodificată • Stare de nutriție bună • Absența, în general, a simptomelor gastrointestinale sau hepatobiliare	• Alterarea stării generale • Febră, anorexie, scăderea ponderală • Epistaxis, echimoze • Acnee • Steluțe vasculare • Icter, subicter • Ascită • Edeme • Uneori tablou de hepatită acută, anorexie, greață, vărsături, icter • 25 % din bolnavi pot avea manifestări extrahepatice
Examen clinic hepatosplenic	• Normal, sau se decelează o hepatomegalie ușoară → moderată; ficatul este de consistență moale, nedureros	• Hepatosplenomegalie constantă, moderată → importantă; ficatul de consistență crescută, sensibil la palpare
Examene biologice	• Bilirubinemie normală, fosfataza alcalină serică normală • Transaminaze ușor crescute în ser (2—5 ori față de valorile normale) • Sindrom inflamator mezenchimatos moderat • Absența semnelor de laborator de insuficiență hepatocelulară	• Hiperbilirubinemie (predominant conjugată) în perioada de activitate, fosfataze alcaline serice inconstant și de obicei moderat crescute • Transaminaze crescute (4—10 ori față de valorile normale) • Sindrom inflamator mezenchimatos intens; hipergammaglobulinemie (peste 30 g ‰) • Hipoalbuminemie, timp de protrombină alungit precoce, în final marcat prelungit • Retenție crescută de BSP
Examen imunologic	• Imunoglobuline serice, în general, normale • Absența fenomenelor de autoimunitate • Ag HB_s uneori decelabil în ser	• IgG↗↗, IgM↗ • Fenomene de autoimunitate evidențiabile în aproximativ 50 % din cazuri. La copil cel mai frecvent se evidențiază: — anticorpi antinucleari (*ANF*) și antimușchi neted; anticorpii antimitocondriali (se evidențiază mai rar ca la adult) În cazuri rare, prezența: — factorului reumatoid, a anemiei hemolitice autoimune, testului Coombs pozitiv, a autoanticorpilor antitiroidieni, autoanticorpilor antimicrozomali ficat-rinichi. • Evidențierea *in vitro* a sensibilizării limfocitelor bolnavilor față de lipoproteinele specifice ficatului normal în 90 % din cazuri • Ag HB_s evidențiabil, dar cu o frecvență în general mai redusă ca la adult

* În cadrul hepatitei cronice agresive se descriu două tipuri: A și B, după intensifitatea activității moderată și respectiv marcată. Deosebirea dintre ele este însă mai mult de ordin cantitativ, sensul modificărilor clinice, biochimice, imunologice și morfologice este similar.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 21 (continuare)

1	2	3
Examen radioizotopic		
• Scintigrafie cu coloizi radioactivi interpretată morfologic şi cuantificată	• Scor 0—1 Imagine hepatică de dimensiuni normale sau uşor crescute ; fixare splenică nesemnificativă	• Scor 1—2 în formele de hepatită agresivă cu activitate moderată (captare hepatică neomogenă, în 30—40% captare spenică evidenţiabilă) • Scor 2—4 în hepatita cronică agresivă cu activitate marcată (captare hepatică accentuată neomogenă, amputarea polului inferior drept, hipertrofie de lob sting, captare splenică constant crescută)
Debit sanguin hepatic	• Normal	• Normal sau uşor scăzut în hepatita agresivă tip A • Scăzut sever în hepatita cronică agresivă tip B
Clerance hepatic şi indice funcţional hepatic	• Normal	• Uşor scăzute în tipul A • Mult scăzute în tipul B
Sunturi porto-cave	• Nedemonstrabile	• Demonstrabile uneori, moderate
Examen morfologic		
• examen laparoscopic*	• Ficat palid, voalat, uneori fin granular	• Ficat palid, granular, asimetrie de volum a celor doi lobi hepatici
• examen histopatologic (PBH)**	• Arhitectonica hepatică păstrată	• Arhitectonica păstrată ; perturbare a structurii lobulare
	• Infiltrat inflamator cronic (limfoplasmocitar) moderat prezent în spaţiile porte lărgite, net delimitate însă de parenchinul lobular Eroziuni limitate ale plăcii limitante	• Infiltrat inflamator cronic intens în spaţiile porte lărgite, marcată infiltraţie perilobulară şi necroză hepatocelulară parcelară periferică (*piecemeal necrosis*) „Rozete" de celule hepatice la periferia lobulilor
	• Absenţa infiltratelor inflamatorii intralobulare	• Infiltrate inflamatorii intralobulare prezente (similare uneori cu cele din hepatita acută)
	• Fibroză portală absentă sau moderată, septuri fibroase fine în parenchim	• Proliferare fibroblastică marcată în spaţiile porte, cu extensie peri- şi intralobulară
	• Leziuni distrofice hepatocelulare moderate	• Depunere de colagen
	• Necroze focale, cu infiltrat inflamator intralobular (rare)	• Hepatocitele sînt deseori tumefiate şi cu tinctorialitate slabă
	• Hiperplazia celulelor Kupffer	

* Necesită anestezie generală, risc de agravare a necrozelor hepatice, riscul trebuie apreciat cînd se discută valoarea informaţiilor oferite de laparotomie.

** Modificări histologice similare pot fi însă întîlnite şi în unele hepatopatii cronice metabolice (boala Wilson) sau medicamentoase (alfa-metil DOPA).

Scanned with OKEN Scanner

11.8. EVOLUȚIA NATURALĂ ȘI PROGNOSTICUL

11.8.1. EVOLUȚIA NATURALĂ A HCP

HCP este, și la copil, o boală benignă, în care regenerarea hepatică compensează bine distrucția hepatocelulară. Vindecarea deplină (cu aspect histopatologic normal sau de fibroză hepatică reziduală) este aproape regula. Urmărirea bolnavilor pe perioade lungi de timp nu a arătat semne de boală hepatică cronică activă, iar PBH seriate au arătat posibilitatea evoluției spre HCA cu activitate moderată în rare cazuri, dar nu spre ciroză hepatică (A. P. Mowat, 1984). Cei care dezvoltă HCA sînt, obișnuit, purtători ai Ag HB_s și Ag HB_e.

11.8.2. EVOLUȚIA NATURALĂ A HC LOBULARE

Deși cazurile sînt rare la copil, datele existente pînă în prezent demonstrează un răspuns clinic și biologic bun la corticoterapie și absența progresiunii spre circză hepatică (Sheila Sherlock, 1981).

11.8.3. EVOLUȚIA NATURALĂ A HCA AUTOIMUNE

Evoluția naturală a HCA autoimune este, în general, severă, deși extrem de variabilă de la caz la caz. Ea se face prin alternanță de puseuri de activitate — cu icter, astenie marcată și deteriorare biologică — și perioade de remisiune, dar progresiunea spre ciroză hepatică este regula. Mortalitatea cea mai mare se înregistrează în primii 2 ani de evoluție. Tratamentul imunosupresor prelungește viața bolnavilor și ameliorează calitatea remisiunilor, dar nu împiedică evoluția spre stadiul de ciroză hepatică a celor mai mulți bolnavi. Cauzele cele mai frecvente de deces sînt hemoragiile prin ruptura varicelor esofagiene și/sau insuficiența hepatocelulară.

11.8.4. EVOLUȚIA NATURALĂ A HCAVB

Cunoștințele asupra evoluției naturale a HCAVB sînt încă incomplete. În absența tratamentului, boala evoluează în general progresiv, spre ciroză și deces în 50% din cazuri, într-un interval de 5 ani de la debut (Silverberg, 1970 ; Mowat ,1984). Evoluția este punctată de perioade de exacerbare a disfuncției hepatice, cu icter și semne de necroză hepatocelulară.

Dacă bolnavul este clinic asimptomatic și tabloul histopatologic este de HCA moderată, progresiunea este lentă, insidioasă și există posibilitatea evoluției spre remisiune, cu sau fără terapie, cu aspect histopatologic de HCP.

Răspunsul terapeutic la terapia imunosupresoare este mai puțin bun ca în HCA autoimună ; studii controlate la adulți cu HCA Ag HB_s pozitivă au arătat că medicația imunosupresoare controlează boala și prelungește semnificativ supraviețuirea în 80—85% din cazuri, dar nu previne ciroza în toate cazurile individuale (Wright și colab., 1977).

Scanned with OKEN Scanner

Şi la copil, terapia imunosupresoare poate determina evoluţia HCA către o HCP şi — în puţine cazuri — revenirea la aspectul histologic normal al ficatului ; nu există însă indicatori adecvaţi ai opririi activităţii sau ai pericolului de recădere după întreruperea tratamentului (Mowat, 1984).

Cel puţin 1/3 din copii demonstrează progresiunea bolii în ciuda terapiei şi pot dezvolta rapid ciroza hepatică ; în momentul apariţiei icterului şi a semnelor de decompensare vasculară (ascită, hemoragie digestivă superioară) prognosticul este rezervat, ca şi în alte forme de ciroză hepatică.

O complicaţie raportată la adult — hepatocarcinomul primitiv — este rară la copil. Depistarea precoce prin dozarea alfa$_1$-fetoproteinei serice şi prin echografie efectuată la interval de 6 luni la toţi purtătorii cronici de Ag HB$_s$ ar putea pune în discuţie un transplant hepatic în condiţii rezonabile de succes.

11.8.5. EVOLUŢIA NATURALĂ A HC NON A – NON B

În aceste forme prognosticul este — în general — mai bun, evoluţia clinică fiind, cel mai frecvent, lent către vindecare, deşi s-au raportat şi cazuri în care termenul final de evoluţie a fost ciroza hepatică (Sheila Sherlock, 1984).

11.9. **TRATAMENT**

Cel mai important aspect al terapiei HC — la copil ca şi la adult — îl reprezintă *definirea strategiei terapeutice,* codificarea schemelor de tratament în funcţie de forma clinică, de etiologie, de momentul evolutiv al bolii de prezenţa unor complicaţii specifice ş.a.

11.9.1. MĂSURI DE TRATAMENT CU CARACTER GENERAL

11.9.1.1. **Regimul de activitate**

Repausul fizic şi psihic constituie un principiu terapeutic de bază în hepatita cronică, acţionînd favorabil pe mai multe căi : ameliorarea circulaţiei hepatice, diminuarea încărcăturii funcţionale, inclusiv a concentraţiei de metaboliţi rezultaţi din activitatea musculară şi favorizarea regenerării hepatocelulare. O cerinţă obligatorie în stabilirea regimului de activitate este aceea de a evita limitările excesive, nejustificate şi invalidante psihic, adaptînd în mod dinamic regimul, în funcţie dc forma clinică şi momentul evolutiv al bolii. Astfel, în hepatita cronică agresivă, cu semne marcate de activitate, ca şi în perioadele icterice, este obligatoriu repausul permanent la pat (repaus de tip sanatorial), timp de 6—8 luni. În cazul în care evoluţia hepatitei cronice agresive se face spre stabilizare, se va permite în primul an de tratament activitate moderată în cameră sau în aer liber (scurte plimbări), păstrînd 14—15 ore de odihnă la pat pe zi (12 ore noaptea şi 2—3 ore după amiaza, întrerupînd temporar activitatea şcolară. În al doilea an de tratament, dacă evoluţia bolii este în continuare favorabilă, se va permite şcolarizarea la domiciliu, cu minimum de efort fizic şi intelectual.

Scanned with OKEN Scanner

În hepatitele cronice persistente (forme stabilizate, inactive) se recomandă timp de 1—2 ani din momentul începerii tratamentului, 8—12 ore de repaus la pat pe zi, din care 1—2 ore după amiaza, program redus de școlarizare, scutire de activități suplimentare (excursii, activități sportive, cor, lucru în atelierele școlare ș.a.).

Adaptarea individuală a regimului de activitate se face în funcție de starea funcțională a ficatului, în condițiile unei supravegheri clinice și de laborator atente și periodice, regimul trebuind să fie cît mai flexibil pentru a nu transforma bolnavul într-un invalid pshic.

11.9.1.2. **Dietetica hepatitelor cronice**

Alimentația bolnavilor cu hepatită cronică trebuie să fie complexă, normocalorică, bogată în proteine, echilibrată și oferită sub forme care să stimuleze apetitul. Grație cercetărilor întreprinse de Patek și colab. (1948), vechile regimuri „de cruțare" hepatică (regimuri cu valoare redusă, bogate în glucide, sărace în proteine) au putut fi definitiv abandonate, demonstrîndu-se nu numai inutile, dar chiar periculoase.

Din punct de vedere practic se va ține seama de următoarele recomandări :

— alimentația se va adapta stadiului evolutiv al bolii, unor posibile complicații digestive (gastrite, insuficiențe pancreatice exocrine, colite, diskinezii biliare), unor terapeutici acociate (ex. corticoterapie) etc. ;

— mesele se vor administra la intervale regulate de 4—5 ore (pentru a evita supraîncărcarea metabolică a ficatului), ele trebuind să cuprindă concomitent toate principiile nutritive, deoarece efectul anabolic devine maxim numai cînd alimentele energetice se asociază la aceeași masă cu substanțele plastice (în primul rînd proteinele) ;

— valoarea calorică a alimentației se va calcula pentru un aport de 100 kcal/kg/zi la copiii peste un an și 50 kcal/kg/zi la copiii peste 10 ani ;

— aportul de proteine va trebuie să reprezinte 3,5 g/kg/zi la copilul mic și 1,5 g/kg/zi la copilul de vîrstă școlară. Vor fi recomandate în special proteinele de origine animală (carne, lapte și derivate, ouă), ele avînd o valoare biologică ridicată (conținut crescut de aminoacizi esențiali) ; se recomandă carnea slabă (de vită, pasăre, pește) sub formă de supe cu rasol și grătar, evitînd prepararea la cuptor cu adaos de grăsimi ; dintre brînzeturi vor putea fi recomandate brînza de vaci și brînzeturile slabe și nefermentate (caș, telemea desărată) ; se vor recomanda de asemenea ouăle proaspete (fierte moi sau în preparate dietetice) ;

— glucidele din dietă vor trebuie să reprezinte 8—10 g/kg/zi, în special sub forma de făinoase (pîine albă, preparate din aluat, orez, griș), legume, zarzavaturi, fructe sau dulciuri concentrate (miere, gem, dulceață), ultimele preferabil sub formă de preparate dietetice de casă ;

— lipidele vor trebui să reprezinte 2—3 g/kg/zi, fără a depăși 20—25% din valoarea calorică a alimentației (risc de acumulare hepatică și steatoză) ; se vor recomanda grăsimile vegetale bogate în acizi grași polinesaturați (margarina, uleiul de măsline, porumb, floarea soarelui), administrate proaspete ca adaosuri la salate. legume fierte etc., evitînd folosirea lor sub formă de prăjeli ; dintre grăsimile de origine animală pot fi recomandate frișca și untul în stare proaspătă ;

Scanned with OKEN Scanner

— suplimentarea aportului de vitamine nu este, de regulă necesară atît timp cît alimentația este suficient de variată ; în situații speciale poate deveni necesară administrarea (în scop terapeutic și nu pentru asigurarea necesarului fiziologic) de vitamine din grupul B, vitamina C și vitamina K ;

— aportul de lichide va fi liber (excepție : prezența edemelor, ascitei), preferîndu-se administrarea între mese (evită diluția sucurilor digestive) ;

— aportul de sare va fi restrîns la 4—6 g/zi, calculînd și sarea conținută în alimente, eventual suplimentat cu 2—3 g/zi de sare fără sodiu ; restricția de clorură de sodiu va fi mai severă în timpul corticoterapiei, cînd este indicat și un aport suplimentar de clorură de potasiu ;

— principalele interdicții ale dietei se referă la alimentele conservate de orice fel (mezeluri, afumături), brînzeturi fermentate, condimente, mîncăruri grase, varză, fasole uscată (greu digestibile), alcool ș.a.

11.9.1.3. **Climatoterapia și curele hidrominerale**

În hepatita cronică poate fi indicată clima subalpină (clima de deal) în cure îndelungate sau repetate de 2 ori pe an. Cura de soare, ca și frigul (stresul termic în general) sînt contraindicate. Curele hidrominerale (Călimănești, Olănești) nu au nici o justificare terapeutică „de consolidare", fiind recomandabile numai în cazul unor tulburări diskinetice bilio-digestive, cu condiția ca boala să nu se afle în puseu de activitate.

11.9.1.4. **Evitarea noxelor hepatice**

Este vorba de o importantă măsură de profilaxie a agravărilor în hepatitele cronice evolutive, vizînd de asemenea stabilizarea formelor persistente. Sînt cuprinse în acest cadru următoarele : îndepărtarea focarelor de infecție (dentare, amigdaliene etc.) ; tratarea infecțiilor generale și mai ales a infecțiilor digestive ; tratarea unor afecțiuni digestive ascociate (gastrite, diskinezii bilio-digestive, colite, apendicită cronică, parazitoză intestinală ș.a.) ; evitarea medicației hepatotoxice ; evitarea toxicelor din mediu casnic, școlar etc. (ex. insecticide) ; contraindicarea vaccinărilor, care pot reactiva uneori un proces latent.

11.9.2. TRATAMENTUL HCP

Diagnosticul de HCP trebuie atent stabilit, prin coroborarea datelor clinice, biologice și, indispensabil, histopatologice.

Terapia se bazează pe măsurile cu caracter general anterior expuse ; nu există indicații pentru corticoterapie sau tratament imunosupresor. Nu sînt, obișnuit, necesare suplimentări vitaminice sau medicamente „hepatoprotectoare".

O mare însemnătate o are dispensarizarea și urmărirea atentă, clinică și biologică și — cînd este necesar — prin repetarea PBH în caz de dubii asupra activității bolii.

Scanned with OKEN Scanner

11.9.3. TRATAMENTUL HCA AUTOIMUNE

În afara măsurilor de ordin general, baza tratamentului în HCA autoimune o reprezintă *medicația imunosupresoare* (corticoterapia ± administrarea de azatioprină). Studiile controlate au arătat că terapia imunosupresoare prelungește evoluția (Sheila Sherlock, 1981); beneficiul este mai evident în primii 2 ani de tratament și este în special clinic (ameliorarea stării generale, dispariția febrei, îmbunătățirea apetitului și a toleranței la efort) și mai puțin consistent biologic (ameliorarea nivelurilor serice ale bilirubinei serice și transaminazelor, ale gammaglobulinelor și albuminei serice).

Indicația medicației imunosupresoare este clară în cazurile simptomatice, cu semne biologice și histologice de HCA severă.

Deși nu există încă regimuri terapeutice „ideale" la copil, există dovezi că utilizarea combinată de prednison și azatioprină dă cele mai bune rezultate și este indicată chiar în prezența semnelor histologice de ciroză activă în momentul diagnosticului, supraviețuirea fiind prelungită evident.

Prednisonul este folosit în doză de 1—2 mg/kg/zi, în 4 prize zilnice inițial și apoi scăzut progresiv în interval de 3—4 săptămîni în caz că se observă ameliorare simptomatică și biologică; se reduce astfel doza la una de întreținere cuprinsă între 5 și 15 mg/zi. Obiectivul este de a reduce doza de prednison la nivelul la care efectele secundare sînt minime sau absente, menținînd un bun control al bolii. Durata terapiei inițiale este de cel puțin 12 luni, cu monitorizare clinică și biochimică lunară.

Nu este indicată administrarea discontinuă a prednisonului; incidența complicațiilor terapeutice severe rămîne crescută și procentajul de remisiuni histologice este considerabil redus (Summerskill, Korman, Ammon și colab., 1975).

Complicațiile terapiei cortizonice sînt: aspect cushingoid, obezitate, hirsutism, vergeturi, acnee cortizonică, afectarea creșterii, hipertensiune arterială, diabet zaharat, necroze osoase aseptice, osteoporoză, evoluția severă a infecțiilor; posibilitatea apariției lor este semnificativ redusă dacă dozele zilnice sînt egale sau mai mici de 15 mg/zi în tratamentul prelungit.

Dacă remisiunea nu se poate obține cu doze de prednison sub 15 mg/zi se adaugă azatioprină 50—100 mg/zi (1—3 mg/kg/zi); utilizarea sa este indicată și în cazul apariției complicațiilor terapeutice majore în condițiile corticoterapiei cu doze mari. Utilizarea izolată a azatioprinei este lipsită de efecte, dar în asociere cu cortizonul permite reducerea dozelor de prednison la cele mai mici cantități care mențin un control adecvat al bolii.

Dacă după un an de tratament, bolnavul este clinic asimptomatic, anomaliile biochimice sînt bine controlate și PBH nu mai prezintă evidențe de activitate a HCA autoimune, este indicată întreruperea treptată a terapiei și dispensarizarea atentă a bolnavului (teste funcționale hepatice, imunoglobuline serice, auto-anticorpi tisulari și PBH repetate la intervale de 6—12 luni) pentru a detecta posibila recrudescență a bolii.

Dacă la controlul histopatologic la finele primului an de tratament persistă semne de activitate, tratamentul va fi prelungit (cu doze maxime zilnice de 20 mg prednison și 100 mg azatioprină), timp de mai mulți ani, obișnuit maximum 3 ani.

În cazurile de HCA autoimune corticorezistente s-a propus ciclosporina.

Scanned with OKEN Scanner

11.9.4. TRATAMENTUL HCAVB

În prezent tratamentul HCAVB la copil este mai puțin bine codificat. În afara măsurilor generale, corticoterapia și încercările de terapie etiologică par să constituie mijloacele terapeutice de bază.

11.9.4.1. **Corticoterapia**

HCAVB se caracterizează printr-un răspuns, în general, mai puțin bun decît HCA autoimună. Există dovezi că evoluția infecției cu VHB poate fi exacerbată (creșterea activității ADN-polimerazei serice și a titrurilor Ag HB_s, persistența Ag HB_e — Scullard, Robinson, Merigan și colab., 1979). Pe de altă parte, cel puțin la adult, s-au putut observa remisiuni spontane în aceeași proporție cu acelea date de corticoterapie în cadrul unor studii controlate (Lam și Laj, 1979). La copil, corticoterapia pare indicată și în HCAVB, dar aici dozele de prednison necesare pentru controlul bolii pot fi considerabil mai mari ca în cazul HCA autoimune. Indicația clară a corticoterapiei o constituie formele cu simptomatologie severă și alterări marcate ale testelor biologice, precum și un tablou histopatologic de HCA cu agresivitate marcată (necroze parcelare, periferice accentuate, fenomen de rozetare, formare de punți de necroză). Pentru aprecierea eficienței corticoterapiei este necesar un trial terapeutic de minimum 6—12 luni ; dacă nu se dovedește eficient prednisonul va fi scos din schema terapeutică la finele acestui interval (Mowat A.P., 1984).

11.9.4.2. **Terapia imunomodulantă**

Baza teoretică a terapiei imunomodulante o constituie speranța că ameliorarea funcției imunologice celulare va duce la distrugerea hepatocitelor infectate și la eliminarea virusului, într-un proces în care nu sînt afectate și hepatocitele neinfectate. Încercările de terapie imunomodulantă utilizate însă pînă în prezent (levamisolul, factorul de transfer ș.a.) n-au dat însă rezultate convingătoare (Sheila Sherlock, 1981).

11.9.4.3. **Terapia antivirală**

Scopul utilizării mijloacelor antivirale îl constituie speranța eradicării nfecției virale, cu ameliorarea funcționalității hepatice și reducerea infecțiozității. Din păcate, nu există încă în prezent agenți antivirali eficienți și necostisitori. Dintre mijloacele încercate (Interferon, Vidarabină ș.a.) *vidarabina* (Arabinoid, ARA-A), care acționează ca un analog al deoxiribonucleozidelor adeninei și care are activitate semnificativă *in vitro* față de unii viruși ADN, a dat rezultate promițătoare în unele studii preliminare (Chadwick, Bassendine, Crawford și colab., 1978 ; Sheila Sherlock, 1981). Administrarea i.v. reduce replicarea virală (scăderea titrului de Ag HB_s, eliminarea Ag HB_e, dezvoltarea AC anti HB_e) conduce la ameliorarea clinică și biologică (scăderea nivelurilor transaminazelor serice la bolnavii cu Ag HB_e prezent), dar nu s-a

Scanned with OKEN Scanner

demonstrat a eradica infecția cu VHB. S-a încercat și administrarea i.m., pe durate de timp mai lungi, dar rezultatele sînt încă în curs de evaluare (Sheila Sherlock, 1981).

Studii mai recente au arătat că α-interferonul uman promite rezultate terapeutice favorabile în HCAVB : tratamentul de lungă durată cu doze mici de α-interferon s-a demonstrat a fi eficient în controlul activității bolii. Mecanismele de acțiune sînt, în prezent, ipotetice : modularea răspunsului imun și favorizarea cleareance-ului viral sau un posibil efect direct asupra sintezei virusului hepatitei B (Dusheiko, Dibisceglio, Bowyer și colab., 1985).

α-interferonul uman pare — conform unor trialuri preliminare — să aibă eficiență în controlul activității și în HCNANB (Hoofnagle, Mullen, Jones și colab., 1986).

11.9.5. MĂSURI TERAPEUTICE CU CARACTER FUNCȚIONAL

Obiectivele acestui tratament sînt multiple : stimularea activității enzimatice, normalizarea metabolismului hepatocelular, stabilizarea membranelor hepatocelulare, regenerarea celulară ș.a. Variatele mijloace terapeutice utilizate în acest sens, au doar o *valoare de terapie adjuvantă în schemele terapeutice ale HCA* și sînt controversate și în HCP : vitaminele (în special din grupul B), glucidele (glucoza sau fructoza), aminoacizii (acidul aspartic, acidul glutamic, ornitina, arginina, metionina ș.a.), bazele purinice și pirimidinice (acidul orotic, adenina), fosfolipidele sau precursorii acestora, anabolizantele de sinteză, protectorii și stabilizatorii membranelor hepatocelulare (Trofopar, Silimarină, Catergen) ș.a. Aceste preparate se administrează, de regulă, în cure de 2—5 săptămîni, repetate periodic sau în funcție de necesități, eventual în asocieri folosind mai multe preparate, prin rotație.

Scanned with OKEN Scanner

12. Cirozele hepatice

12.1. DEFINIȚIE

Ciroza hepatică este o boală hepatică cronică cu etiologie multiplă, de regulă cu evoluție progresivă, ireversibilă, ce recunoaște drept substrat morfologic alterarea structurală difuză a ficatului rezultată din prezența în asociere (în grade variabile) a leziunilor de necroză parenchimatoasă, a regenerării nodulare și a fibrozei, totul avînd ca expresie clinică majoră sindromul de hipertensiune portală și diferite manifestări de insuficiență hepatocelulară.

12.2. FRECVENȚĂ ȘI IMPORTANȚĂ

Frecvența cirozei hepatice la copil, deși inferioară celei de la adult, pare după datele publicate în literatură în creștere. Faptul s-ar putea explica prin prevalența în creștere a infecției cu virus HB sau NANB (și probabil și a altor hepatopatii cronice infecțioase), iar pe de altă parte prin prelungirea duratei de viață într-o serie de boli cronice cum sînt mucoviscidoza, betatalasemia majoră ș.a., care includ în tabloul lor final ciroza hepatică. Se consideră că într-o anumită măsură această creștere a frecvenței ar putea să fie aparentă, ținînd de o mai bună diagnosticare a bolii. Importanța practică a bolii rezidă din necesitatea diagnosticării cît mai precoce, ținînd seama că după depășirea stadiilor inițiale ale bolii, evoluția se face în sensul unei agravări progresive, sfîrșitul fatal survenind de cele mai multe ori prin insuficiență hepatică sau hemoragie digestivă superioară și mai rar prin insuficiență renală, hepatocarcinom sau infecții severe (peritonită bacteriană etc.).

12.3. CLASIFICARE

Există cîteva modalități diferite de clasificare a cirozelor hepatice în funcție de criteriul utilizat.

Anatomopatologic se disting următoarele forme:

a) ciroze micronodulare (nodulii de neoformație au sub 1 cm diametru)*; aceasta corespunde formei descrisă clasic de Laënnec, cunoscută ulterior ca

* Nodulii regenerativi de mici dimensiuni reflectă o capacitate de regenerare hepatică redusă, așa cum este cazul în alcoolism, malnutriție, anemie Cooley, la vîrstnici etc.

Scanned with OKEN Scanner

ciroză portală (termen impropriu însă) și care în patologia adultului corespunde cirozei alcoolice ;

b) ciroze macronodulare (noduli de neoformație cu diametre de pînă la 5 cm, cei mai mulți fiind multilobulari) ; aceste forme apar cel mai des posthepatitic, fiind desemnate uzual ca ciroze postnecrotice (în realitate însă și ciroza alcoolică este tot o ciroză postnecrotică) ;

c) ciroza septală incompletă reprezintă o formă particulară în care septuri fibroase subțiri, uniforme, înconjură o structură parenchimatoasă bine conservată, lipsită de caracteristicile nodulului regenerativ și fără distorsionare vasculară ; unele dintre aceste septuri nu au legături cu structurile fibroase vecine și par a se termina brusc în parenchim sau într-un spațiu port ;

d) ciroze biliare caracterizate prin leziuni de fibroză (punți de fibroză), colestază periportală și necroze parcelare hepatocitare la nivelul limitantei lobulare (eroziuni segmentare ale plăcii limitante) ; există forme primitive și forme secundare de ciroză biliară ; ciroza biliară primitivă (o „colangită distructivă nesupurativă") este cunoscută și sub numele de ciroză Hanot, după numele autorului care a descris-o în anul 1875. În cursul procesului cirogen, inițial modificările parenchimatoase hepatice sînt minime cu păstrarea arhitecturii hepatice și a venelor centrolobulare, în timp ce procesul de fibroză este limitat la spațiile porte. Progresiv însă, fibroza pătrunde în parenchim și unește spațiile portale adiacente. O ciroză nodulară veritabilă nu apare decît în stadiile tardive de evoluție a bolii, cînd caracteristicile morfologice ale cirozei biliare dispar.

Etiologic (și clinic) se disting două forme :

a — ciroze postnecrotice (posthepatitice în mod tipic) ;

b — ciroze biliare (în colestazele cronice).

Vechea noțiune de ciroză portală, folosită adesea impropriu pentru a desemna o ciroză alcoolică, corespunde de fapt tot cirozei postnecrotice, necroza predominînd în realitate nu periportal, ci pericentrolobular în aceste cazuri și fiind însoțită de fibroză, de asemenea pericentrolobulară. Noțiunea de ciroză vasculară, utilizată altă dată, se suprapune de asemenea aceleia de ciroză postnecrotică.

Clinic se disting :

a) ciroze compensate (active sau inactive) ;

b) ciroze decompensate (și ele de asemenea active sau inactive).

Semnele clinice care traduc decompensarea unei ciroze sînt (modificat după Mowat A. P., 1979) următoarele : febra, icterul, edemele și ascita, hemoragiile (hemoragia digestivă superioară sau sindromul hemoragic difuz tradus prin epistaxis, echimoze etc.), foetorul hepatic și apariția semnelor de encefalopatie portosistemică.

Noțiunea de ciroză activă semnifică situația în care anatomic se constată prezența unui bogat infiltrat inflamator limfoplasmocitar la nivelul spațiilor porte și septurilor fibroase (traducînd activitatea procesului cirogen), biologic se constată un sindrom citolitic patent și prezența de autoanticorpi ca markeri ai procesului autoimun al bolii, iar clinic se constată astenie marcată, fatigabilitate, icter sau subicter, uneori febră etc. Ciroza inactivă sau reziduală corespunde anatomic cirozelor septale incomplete sau unor forme cu noduli bine delimitați, cu procese de necroză și infiltrat inflamator puțin

Scanned with OKEN Scanner

marcate, cu teste funcționale hepatice numai moderat alterate, clinic tabloul fiind dominat de prezența unei hepatomegalii dure, aparent izolate, manifestările clinice putîndu-se însă completa cu apariția de noi semne de boală, cu ocazia unor suprasolicitări funcționale hepatice.

12.4. ETIOLOGIE

Cirozele hepatice recunosc cauze multiple, ce pot fi sistematizate (după A. P. Mowat, 1979) în felul următor :

• *Cauze de ciroză biliară* : atrezia de căi biliare extrahepatice, hipoplazia căilor biliare intrahepatice, chistul de coledoc, obstrucții sau stenoze coledociene, litiaza coledociană, colangite supurate ascendente, colangite parazitare (cum sînt cele din infestările cu *fasciola, clonorchis sinensis* sau *ascaris lumbricoides*), mucoviscidoza, colestaza familială cronică cirogenă Byler și o serie de alte colestaze intrahepatice familiale, colita ulceroasă ș.a.

• *Cauze de ciroză postnecrotică* :

a) Ciroze posthepatitice : hepatite acute virale (virus B și virus non A — non B), hepatita cronică activă, hepatita neonatală (în special forma din cursul deficitului de alfa$_1$-antitripsină), hepatite toxice (actinomicină D, methotrexat, aflatoxina, iar la adult în mod tipic ciroza alcoolică care este constant precedată de o hepatită cronică alcoolică). „hepatita" de iradiere ș.a.

b) Cirozele din congestiile venoase cronice : pericardita constrictivă(exemplu tipic : ciroza cardiotuberculoasă Hutinel), boala Ebstein, sindromul Budd-Chiari, insuficiența cardiacă congestivă cronică, boala veno-ocluzivă ș.a.

c) Boala veno-ocluzivă (frecventă în Jamaica și Africa de Sud) pare a corespunde unei hepatite toxice, de origine nutrițională (prin consumul infuziilor de *Senecio, Crotalaria, Borrago officinales* etc.) ca și așa-numita ciroză a copilului indian (descrisă în India și Indochina) în care a fost incriminat efectul hepatotoxic a unor condimente tradiționale de origine vegetală (date recente infirmă această ipoteză clasică pentru ciroza copilului indian, a cărei etiologie rămîne în continuare neprecizată).

d) Colita ulceroasă

• *Cauze de ciroză de origine genetică* (separarea acestor forme într-un grup distinct nu este întru totul justificată, întrucît în cele mai multe dintre aceste cazuri este vorba de ciroze realizate prin mecanism postnecrotic, ele incluzîndu-se de fapt în grupul precedent) :

a) Anomalii ale metabolismului glucidelor : galactozemia, intoleranța la fructoză, glicogenoza tip III și tip IV.

b) Anomalii ale metabolismului proteinelor și aminoacizilor : tirozinemia, cistinoza, deficitul de alfa$_1$-antitripsină.

c) Anomalii ale metabolismului lipidelor : boala Niemann-Pick, boala Gaucher, boala Wolman, boala de tezaurizare a esterilor colesterolului, a-beta-lipoprotenemia.

d) Mucopolizaharidoze : boala Hurler.

e) Anomalii ale metabolismului porfirinelor : porfiria cutanată *(porphyria cutanea tarda)*, protoporfiria eritropoietică.

Scanned with OKEN Scanner

f) Anomalii ale metabolismului unor elemente minerale : boala Wilson, hemocromatoza familială idiopatică, sindromul Zellweger (sindromul cerebro-hepatorenal).

g) Anemii hemolitice cronice : beta-talasemia majoră, drepanocitoza (siclemia).

h) Alte afecțiuni : mucoviscidoza, acidemia trihidroxicoprostanică, maladia Byler (colestaza familială cronică cirogenă).

12.5. PATOGENIE

Mecanismele fundamentale de producere a cirozei diferă parțial după cum este vorba de ciroze postnecrotice (majoritatea cazurilor) sau ciroze biliare. În cirozele postnecrotice elementul inițiator al procesului cirogen este necroza hepatocelulară. Aceasta are două consecințe : regenerarea celulară și fibroza. Regenerarea celulară se face însă anarhic, după un model nodular (fără respectarea arhitecturii hepatice normale). La nivelul lobulilor de neoformație legătura hepatocitelor regenerate cu vasele de sînge și canaliculele biliare este parțial compromisă, ca urmare a distorsionării tramei vasculare de către nodulii regenerativi. Sinusoidele persistă la periferia acestor noduli, realizînd o circulație de scurtcircuit a sîngelui portal, direct spre venele centrolobulare. Prin aceasta atît troficitatea hepatocitelor cît și valoarea funcțională însăși a teritoriilor regenerate este compromisă, creîndu-se premisa realizării unor noi necroze celulare, cu închiderea unui cerc vicios.

Procesul de fibroză (rezultat al stimulării mezenchimo-fibroblastice de către însăși procesele de necroză și regenerare hepatocelulară) are un rol hotărîtor în perpetuarea procesului cirogen, prin alterarea și mai accentuată a troficității teritoriilor de neoformație, deoarece septurile de țesut fibros ce disecă arhitectura lobulară sînt purtătoare de anastomoze vasculare, ce alterează hemodinamica hepatică*. Prezența infiltratului inflamator limfoplasmocitar de-a lungul septurilor fibroase constituie mărturia mecanismului imunologic de stimulare mezenchimofibroblastică. Acest proces de fibroză are de cele mai multe ori originea la nivelul spațiilor portale, din așa-numitele celule Ito (considerați fibroblaști în repaus), aflate în pereții sinusoidelor intercelulare. Mai rar (ex. : ciroza alcoolică a adultului), fibroza este predominant pericentrolobulară. În cazul în care este vorba de necroze întinse, are loc o „prăbușire" a tramei lobulare de reticulină („colaps stromal") cu colagenizarea secundară și constituirea de septuri fibroase acelulare (dovada acestui proces este adusă de evidențierea spațiilor porte aflate în imediata proximitate unele de altele). Pentru cazul particular al cirozelor biliare, procesul cirogen pare cel puțin în primele etape diferit ca mecanism. Elementul prim în acest caz pare a-l constitui leziunea canaliculelor biliare din spațiul port și proliferarea acestora, fenomen care realizează „eșafodajul" (scheletul) necesar depunerii portale și periportale de țesut fibros. Prin progresiunea lentă ulterioară a

* Acest proces de fibroză cu evoluție de lungă durată (de obicei ani) ar explica caracterul anarhic al regenerării hepatice cu alterarea arhitecturii normale a ficatului, spre deosebire de situația din hepatitele acute fulminante în care, în cazul supraviețuirii bolnavului, regenerarea hepatică este completă, fără constituirea de leziuni reziduale.

Scanned with OKEN Scanner

acestui țesut intralobular, este „disecat" progresiv parenchimul hepatic cu delimitarea unor insule parenchimatoase, înconjurate de un țesut fibros. Aspectul de ciroză nodulară în acest caz nu apare decît în stadiile finale de evoluție a bolii.

12.6. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Examenul macroscopic. Principalele leziuni interesează ficatul, deși în aproximativ 70% din cazuri se asociază și leziuni splenice (splină congestivă și/sau fibroasă) și posibil și leziuni pancreatice (fibroză). Ficatul este o lungă perioadă de timp mărit de dimensiuni și cu greutate crescută (aspectul de ciroză hipertrofică), exceptînd fazele avansate de evoluție, cînd ficatul ca urmare a retracției fibroase devine mic și scade în greutate (ciroză atrofică). Suprafața ficatului (inclusiv suprafața de secțiune) este de aspect nodular (nodulii de regenerare apar prinși în ochiurile unei rețele de țesut conjunctiv de culoare alb-cenușie) (fig. 81). Consistența întregului organ este net crescută, iar culoarea este roșie-brună în ciroza posthepatitică și verde închis în ciroza biliară.

Examenul în microscopie optică. Elementul esențial constă în remanierea structurii lobulare normale a ficatului și apariția de noduli de regenerare (fig. 82), lipsiți de venă centrolobulară, realizînd aspectul unor insule de parenchim hepatic înconjurate de benzi conjunctivo-colagene. Prezența unei bogate celularități (fig. 83) ca și a vaselor de neoformație în interiorul acestor benzi de țesut conjunctiv, traduce caracterul activ al procesului cirogen. Parenchimul hepatic prezintă pe de o parte leziuni distrofice hepatocelulare mergînd pînă la necroză, iar pe de altă parte aspecte de regenerare celulară (celule binucleate, mitoze celulare). În ciroza biliară domină procesul necrotic

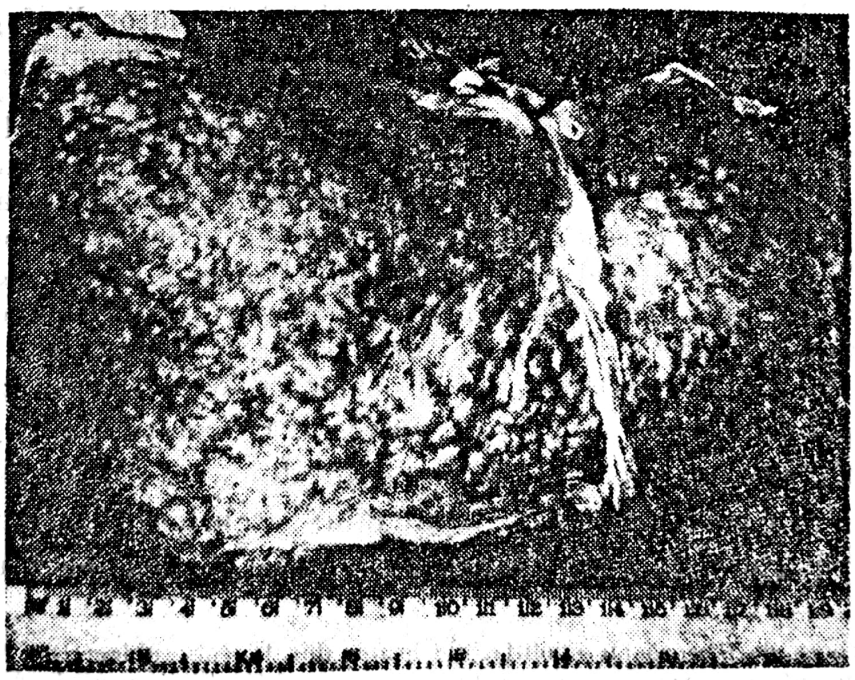


Fig. 81 — Aspect macroscopic. Ficat mic, fin nodular în ciroza macronodulară.

Scanned with OKEN Scanner

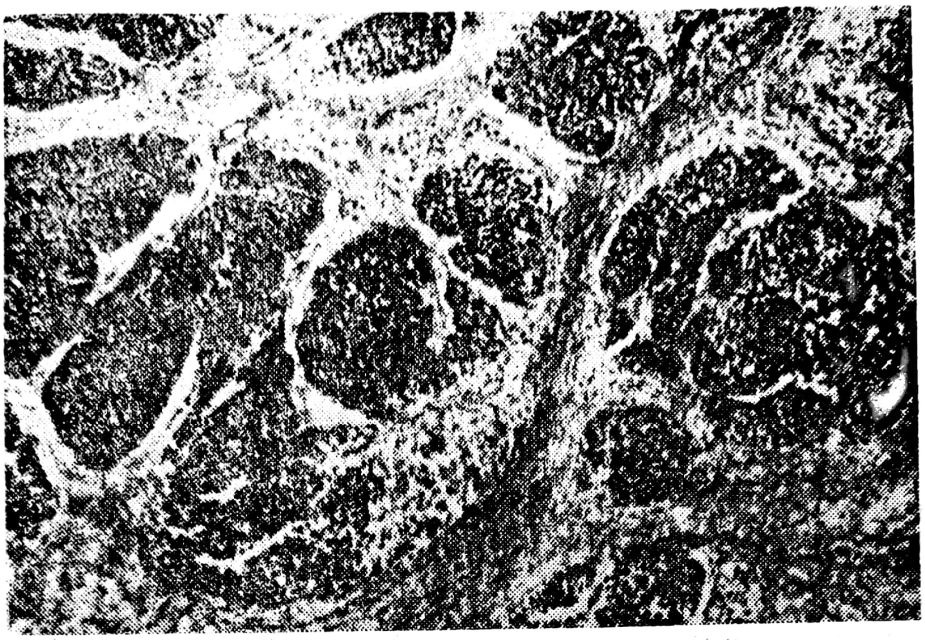


Fig. 82 — Ciroză hepatică. Colorație PAS × 20. Fibroză densă, neinflamatorie. Noduli hepatocitari de talie mică (unii sînt pe cale de necroză).

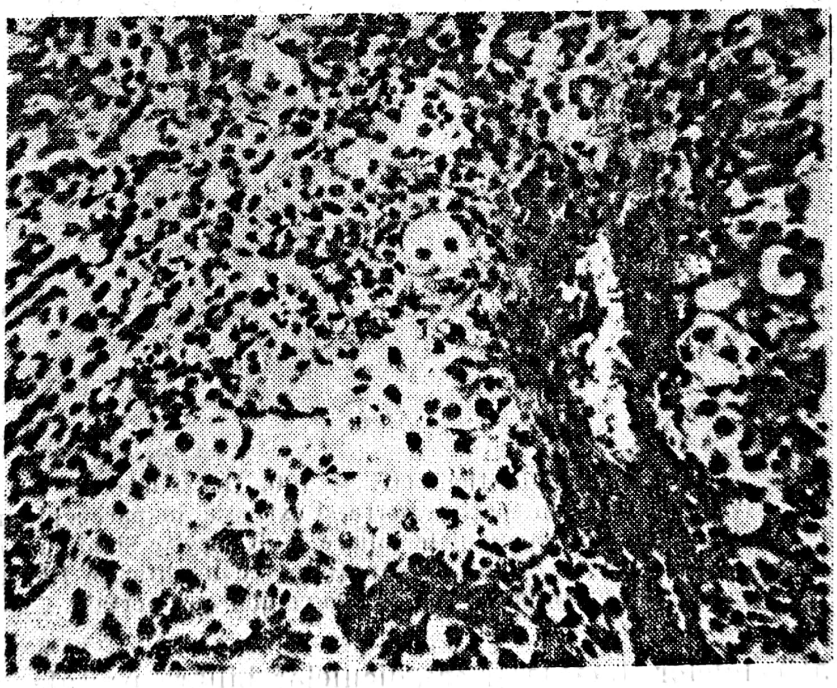


Fig. 83 — Hepatită cronică agresivă cu evoluție cirogenă. HE × 200. Spațiu port lărgit, infiltrat inflamator, cu delimitare ștearsă față de parenchimul hepatic.

Scanned with OKEN Scanner

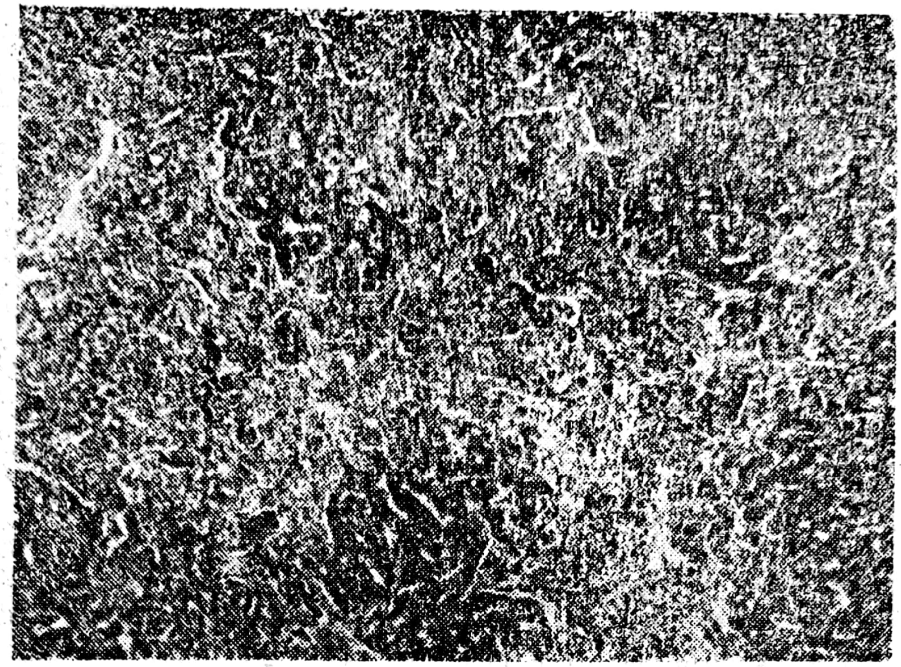


Fig. 84 — Ciroză biliară. HE × 63. Arhitectonia hepatică este perturbată. Benzile largi de țesut conjunctiv demonstrează proliferarea canaliculelor biliare și un bogat infiltrat inflamator cu celule mononucleare.

Fig. 85 — Ciroză colangiolitică. HE × 100. Benzi late de țesut conjunctiv cu originea în spațiile porte și extensia în parenchimul hepatic. În multe din canaliculele biliare mult lărgite și hiperplaziate se evidențiază stază biliară. Spațiil porte modificate fibros. Bogat infiltrat inflamator rotundo-celular periportal.

și distructiv al celulelor ductale și canaliculelor biliare portale, însoțit de o intensă reacție inflamatorie și fibroblastică portală și periportală, cu variabilă pătrundere intralobulară și delimitarea de neolobuli, aspecte la care se adaugă staza biliară (fig. 84, 85, 86, 87, 88).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 86 — Ciroză colangitică. HE × 100. În țesutul conjunctiv sclerotic se găsesc (în afară de canaliculele biliare, de venă și de o arteră) spații delimitate de endoteliu, cu mare probabilitate limfatice, dilatate.

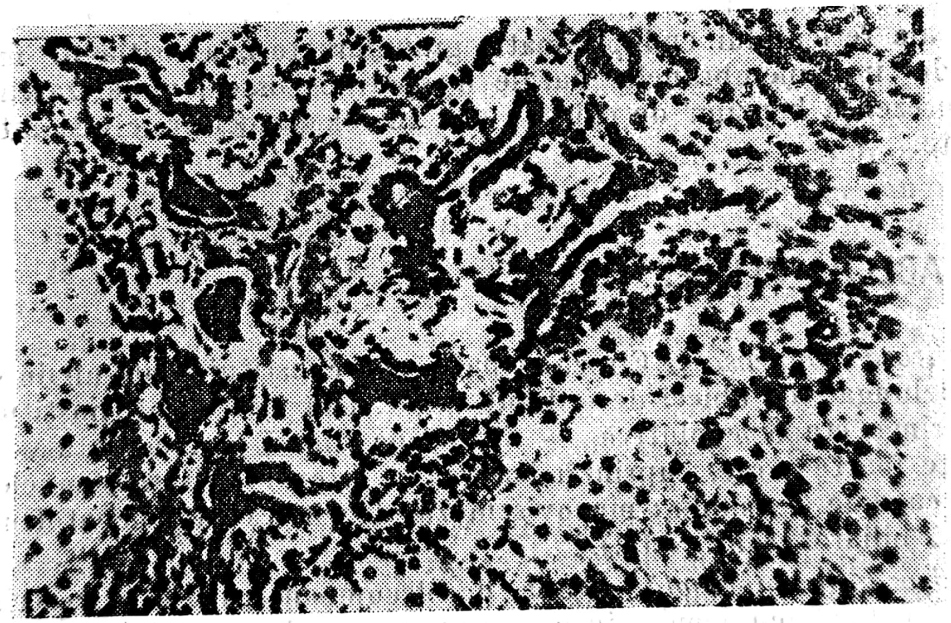


Fig. 87 — Ciroză colangitică. HE × 150. Spațiu port lărgit, fibrotic, cu dilatație a canaliculelor biliare. În multe din canaliculele biliare se găsesc trombi biliari voluminoși. La marginea spațiilor porte important infiltrat inflamator. Concluzie: ciroză colangitică și colangiolitică (fibroză hepatică congenitală cu inflamație cronică secundară a căilor biliare?).

Examenul în microscopie electronică. Se constată leziuni ale organitelor celulare (tumefierea mitocondriilor cu dispariția cristelor mitocondriale,

Scanned with OKEN Scanner

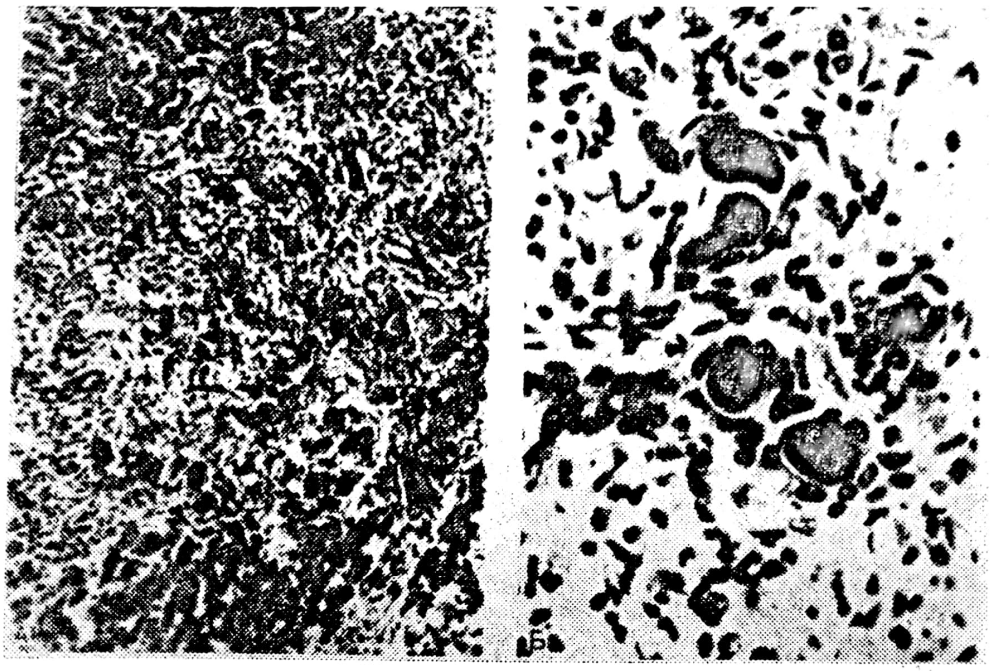


Fig. 88 — A — Ciroză inelară cu numeroase canalicule biliare obstruate prin concreţiuni amorfe, acidofile (leziuni caracteristice mucoviscidozei). HE × 250.
B — Detaliu din figura precedentă. Canalicule biliare obstruate prin concreţiuni amorfe, acidofile. Rare celule inflamatorii dispuse pericanalicular. HE × 450.

alterări ale reticulului endoplasmatic granular etc.), apariţia de membrane hialine de tipul membranelor bazale în spaţiile Disse (capilarizarea sinusoidelor), prezenţa benzilor de colagen atît intrahepatocitar, cît şi între hepatocite etc.

12.7. TABLOU CLINIC

1. *Ciroza compensată.* Ciroza hepatică se constituie într-un interval de timp îndelungat, de obicei de ordinul anilor. Din momentul constituirii sale, într-o primă etapă evolutivă — etapa de ciroză compensată — tabloul clinic este foarte sărac, cuprinzînd aproape în exclusivitate semnele proprii ale bolii cauzale (exemplu : mucoviscidoză, degenerescenţă hepatolenticulară, obstrucţii biliare cronice etc.).

2. *Ciroza decompensată.* Etapa de decompensare se caracterizează în esenţă prin două fenomene : insuficienţa cronică hepatocelulară (decompensarea celulară) şi hipertensiunea portală (decompensarea vasculară). Mai nuanţat, tabloul clinic al cirozei decompensate cuprinde unul sau mai multe dintre următoarele sindroame : de hipertensiune portală, ascito-edematos, icteric, hemoragipar şi neuroendocrin, la care se pot adăuga manifestările hepatosplenice.

a) *Sindromul de hipertensiune portală* este determinat de obstacolul sinusoidal şi postsinusoidal realizat de prezenţa nodulilor regenerativi şi procesului de fibroză. Presiunea hidrostatică în teritoriul port depăşeşte de obicei 25—

Scanned with OKEN Scanner

30 cm H_2O, conducînd la dezvoltarea anastomozelor portosistemice (cardio-esofagiene, hemoroidale, retroperitoneale, periombilicale, intrahepatice etc.), precum și la constituirea splenomegaliei de stază și ascitei. La rîndul lor șunturile portosistemice sînt responsabile de alte două manifestări ce pot însoți ciroza decompensată și anume : encefalopatia portală și hemoragiile digestive superioare (acestea din urmă sînt incluse de către unii autori în rîndul complicațiilor bolii). În acest caz hemoragia digestivă superioară (tradusă prin hematemeză și melenă, eventual șoc hemoragic sau anemie acută posthemoragică) este urmarea ruperii unor vase sanguine ce funcționează ca șunturi porto-cave (de regulă vene esofagiene inferioare și vene cardiale), care sînt mult dilatate prin hipertensiunea portală. Triada clinică clasică ce traduce sindromul de hipertensiune portală este reprezentată (în ordine cronologică) de distensia gazoasă a abdomenului, însoțită de flatulență (ce poate precede cu luni sau ani semnele majore de hipertensiune portală), circulația venoasă colaterală de la nivelul peretelui anterior al abdomenului și encefalopatia portală (condiționată de prezența șunturilor portosistemice ce apar ca urmare a hipertensiunii portale).

Circulația venoasă colaterală realizează, în formele foarte dezvoltate, periombilical clasicul aspect „în cap de meduză" iar în cazul repermeabilizării venei ombilicale devine foarte evident un traiect vascular sinuos xifo-ombilical, caracteristic așa-numitei ciroze Cruveilhier-Baumgarten.

Encefalopatia portală este consecința pătrunderii unor substanțe toxice de origine intestinală (amoniac, mercaptani, amine biogene etc.) în circulația sistemică (scurtcircuitînd ficatul prin șunturile porto-cave) și a „intoxicației" sistemului nervos central. Manifestările clinice ale encefalopatiei portale vor fi descrise în cadrul sindromului neuroendocrin.

Sindromul de hipertensiune portală prezentat anterior face parte de fapt dintr-un complex de modificări cardio-circulatorii, cu foarte numeroase componente dintre care enumerăm succint : reducerea debitului sanguin hepatic, reducerea rezistențelor vasculare periferice, creșterea volumului sanguin circulant, creșterea debitului cardiac (status circulator hiperkinetic), constituirea de anastomoze vasculare arteriovenoase, în special pulmonare, cu desaturarea în oxigen a sîngelui sistemic etc. Cîteva dintre manifestările clinice cele mai caracteristice în ciroza hepatică, ce apar secundar acestor remanieri hemodinamice, sînt steluțele vasculare, eritemul palmar, hipocratismul digital (acesta apare în special în cirozele biliare) și așa-numitele *white spots* (pete albe) ce apar pe brațe, fese etc. și care constituie teritorii cutanate ischemice, consecutiv unor scurtcircuite vasculare.

Steluțele vasculare *(vascular spiders)* constituie cele mai caracteristice anomalii ale circulației superficiale*, traduc destul de fidel (prin apariția de noi „valuri") progresiunea insuficienței hepatice, sînt situate în teritoriul venei cave superioare, au diametrul de pînă la 0,5 cm și sînt constituite dintr-o arteriolă centrală, de la nivelul căreia iradiază numeroase vase fine superficiale, asemănătoare unor picioruțe de păianjen. Compresiunea arteriolei centrale (cu gămălia unui ac) face să dispară ramificațiile vasculare periferice. În cazul hemoragiilor digestive voluminoase sau stărilor de șoc, steluțele vasculare dispar.

* Întrucît în număr mic steluțele vasculare pot fi prezente și la copilul sănătos, se acceptă arbitrar că pentru a avea semnificație patologică ele trebuie să fie în număr de peste zece.

Scanned with OKEN Scanner

b) *Sindromul ascito-edematos* traduce așa-numita decompensare vasculară a cirozei. La copil ascita poate fi bănuită în prezența măririi de volum a abdomenului, însoțită eventual de deplisarea cicatricei ombilicale, confirmarea clinică fiind obținută prin evidențierea unei matități declive deplasabile și în mai mică măsură prin semnul valului. Edemele, localizate cel mai des la membrele inferioare, sînt albe și moi. Ele au patogenie complexă, fiind însă în esență legate de hipoproteinemie și de retenția crescută de sodiu în rinichi (hiperaldosteronism). Edemele sînt hipotone (însoțite de hiponatremie), urmare a secreției de ADH (sindrom Schwartz-Barter), iar ca urmare hiperaldosteronismului se asociază de obicei și hipopotasemie.

c) *Sindromul icteric* poate constitui uneori primul semn clinic al unei ciroze (icter revelator), deși mai des apare tardiv, constituind unul din semnele de decompensare a bolii. Este totdeauna un icter cu bilirubină conjugată. Icterul devine un element clinic dominant în tabloul clinic al cirozelor biliare, în care devine intens, însoțindu-se de urini închise la culoare, scaune acolice, prurit persistent (urmare a retenției sărurilor biliare), xantoame eruptive, xantelasma (hipercolesterolemie și hiperlipemie) și sindrom de malabsorbție cu scaune grăsoase.

d) *Sindromul hemoragipar*, tradus prin gingivoragii, epistaxis, peteșii, hematoame, sîngerări la locurile de injecție etc. are patogenie mixtă (coagulopatie de producție prin alterarea sintezei factorilor II, VII, IX, X, trombocitopenie prin hipersplenism, la care se poate adăuga și o componentă vasculară).

e) *Sindromul neuroendocrin*. Manifestările endocrine par legate de un exces de estrogeni (urmare a insuficientei degradări hepatice și conversiei periferice a testosteronului în estradiol) și explică apariția ginecomastiei, reducerea pilozității pubiene și axilare, reducerea libidoului, atrofie testiculară, tulburările menstruale, sterilitatea feminină și, de asemenea, explică (în parte) apariția steluțelor vasculare, a eritemului palmar ș.a.

În ceea ce privește manifestările neuropsihice, acestea asociază în grade diferite (în funcție de stadiul evolutiv al encefalopatiei portale) tulburări de somn (hipersomnie sau inversarea ritmului somn-veghe), diminuarea motilității spontane, lentoare motorie, tulburări de personalitate, degradare psihică cu alterarea testelor psihometrice, *flapping tremor (asterixis)**, tradus prin mișcări rapide de flexie-extensie în articulația radiocarpiană și articulațiile metacarpofalangiene (asemănătoare bătăilor de aripi ale unei păsări), însoțit de obicei de mișcări de lateralitate ale degetelor, hiperreflexie osteotendinoasă, hipertonie musculară, la care în stare de stupoare profundă sau în comă se adaugă și apariția reflexului plantar în extensie (semn Babinski). Instalarea comei, care constituie adevărata decompensare hepatocelulară, poate fi uneori precedată de delir sau tulburări psihotice.

f) *Sindromul hepatosplenic*. La examenul fizic abdomenul de regulă este destins prin prezența unei hepatosplenomegalii notabile, la care se adaugă prezența lichidului de ascită. Ficatul este dur, nedureros, cu marginea anterioară

---

* Fenomenul constă în diminuarea intermitentă a tonusului bazal de postură, ca urmare a alterării conducerii aferențelor nervoase de la nivelul articulațiilor în substanța reticulată a trunchiului cerebral (fenomenul nu este specific precomei hepatice, putînd apare în uremie, insuficiența respiratorie, insuficiența cardiacă severă).

Scanned with OKEN Scanner

ascuțită („tăioasă"), uneori permițînd aprecierea neregularităților suprafeței sale anterosuperioare, legată de prezența nodulilor de neoformație. Odată cu decompensarea vasculară, ficatul devine de obicei mic (atrofic), fiind greu palpabil. Hepatomegalia este în general mai importantă în cirozele biliare. Splenomegalia este prezentă în cele mai multe cazuri.

12.8. DIAGNOSTIC

Ciroza hepatică impune un diagnostic în două etape: diagnosticul de ciroză ca atare și diagnosticul etiologic al cirozei.

• Diagnosticul inițial de ciroză se stabilește pe baze clinice (anamneză și examen fizic), care oferă de cele mai multe ori argumente suficiente în acest sens. Confirmarea diagnosticului de boală, a tipului de ciroză, ca și a stadiului său evolutiv necesită investigarea funcțională hepatică (cele patru mari sindroame: de retenție biliară, citolitic, hepatopriv și biologic inflamator), explorări imunologice (evidențierea autoanticorpilor de diferite specificități), teste „de traversare" hepatică (retenție de BSP sau *clearance* al BSP), scintigrafie (eventual și ecografie) hepatică (fig. 89), esofag baritat (fig. 90) și exa-

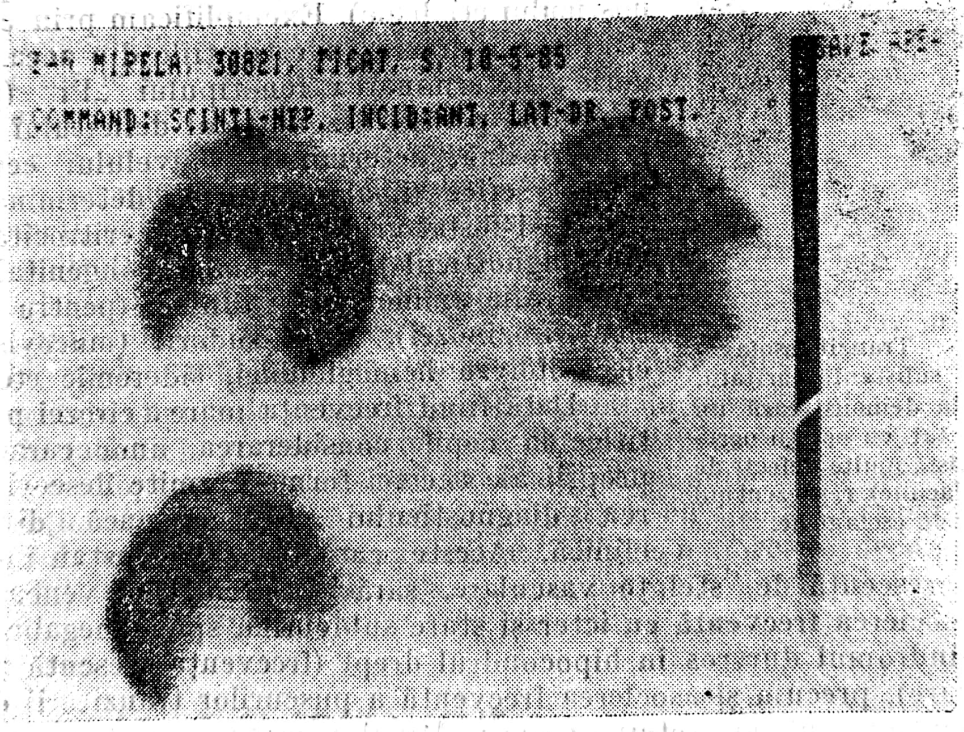


Fig. 89 — Scintigrafie hepatosplenică. Copil în vîrstă de 4 ani cu ciroză hepatică decompensată parenchimatos și vascular cu fenomene incipiente de encefalopatie portală. Imagine de ficat hipotrofic cu contur neregulat; în incidență laterală și posterioară masa de parenchim situată ventral, respectiv în dreapta imaginii, evident redusă. Inserția ligamentului falciform la joncțiunea lobului drept cu cel sting tradusă prin bandă hipofixantă, net delimitată. Marcată neomogenitate de distribuție pe întreaga arie hepatică cu diferențe de captare mergînd la 2—3 tonuri. Hipercaptare splenică (înregistrînd treapta 10—12) cu splenomegalie marcată. Intensitatea captării splenice depășește intensitatea captării hepatice, iar aria splenică în incidența posterioară o depășește pe cea hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 90 — Tranzit esofagogastric cu substanță baritată. Radiografia demonstrează un esofag dilatat, cu pereții neregulați. Există multe defecte de umplere (lacune) reprezentînd varicele esofagiene.

men endoscopic (fibroscopic) pentru varice esofagiene și, în special, examenul histopatologic al fragmentului de ficat prelevat prin biopsie (preferabil țintită, prin laparoscopie)*. Redăm în tabelul 22 sensul modificărilor înregistrate de explorările funcționale hepatice în diferite forme și stadii evolutive ale cirozei hepatice (după A. P. Mowat, 1979). Nu se va exagera însă valoarea acestor investigații, ținînd seama că uneori în etapele inițiale de evoluție a bolii, acestea pot rămîne în totalitate normale.

• Într-o a doua etapă (după confirmarea diagnosticului de ciroză ca atare) se vor face o serie de investigații (selecționate în funcție de datele anamnestice și examenul clinic), în scopul stabilirii diagnosticului etiologic al bolii. Numărul și varietatea acestor investigații sînt foarte mari, așa cum o sugerează simpla parcurgere a listei de cauze ce pot conduce la ciroză (determinarea Ag HB_s nu trebuie să lipsească însă niciodată din investigațiile făcute în scopul diagnosticului etiologic). Exemplificăm prin enumerarea cîtorva dintre investigațiile din această categorie: determinarea fenotipului „Pi" (protează inhibitor) pentru diagnosticul deficitului de alfa$_1$-antitripsină, determinarea nivelului ceruloplasminei serice (boala Wilson), determinarea galactozo-1-fosfat uridiltransferazei eritrocitare (pentru diagnosticul galactozemiei congenitale), cromatografia aminoacizilor din ser (pentru diagnosticul tirozinozei), testul sudorii (mucoviscidoză), electroforeza hemoglobinei, sideremie etc.

Dată fiind frecvența mare a cirozei posthepatitice la copil, considerarea unor caracteristici proprii ale acestei forme permite deseori orientarea diagnosticului etiologic încă din etapa clinică. Aceste caracteristici constau într-o mai mare eflorescență de steluțe vasculare, sărăcia circulației venoase colaterale, asocierea frecventă cu icter și stare subfebrilă, splenomegalia voluminoasă, sindromul dureros în hipocondrul drept (frecvența crescută a coafectării biliare), precum și asocierea frecventă a puseurilor tranzitorii de ascită cu conținut crescut de proteine (reacția Rivalta pozitivă în 50% din cazuri).

12.9. EVOLUȚIE, COMPLICAȚII, PROGNOSTIC

Ciroza hepatică este o boală severă, cu evoluție aproape totdeauna progresivă, greu controlată terapeutic și marcată de complicații grave. Evoluția are caracter ondulatoriu (cu agravări și ameliorări succesive), durata ei depin-

* Pentru diagnosticul pozitiv de ciroză argumentul cel mai important, practic indispensabil, constă în demonstrarea aspectului histopatologic caracteristic, prin biopsie hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 22

Anomalii funcționale hepatice în ciroze

Testul	Ciroză compensată		Ciroză decompensată
	Ciroză postnecrotică	Ciroză biliară	
Albuminemia (serinemia)	Normală/scăzută	Normală/scăzută	Scăzută
Globuline serice	Normale	Normale	Normale
Timpul de protrombină după administrare de vitamina K	Normal sau prelungit	Normal	Prelungit cu mai mult de 5 secunde
Transaminaze	Normale sau crescute (× 2)	Normale sau ușor crescute	Crescute de 2—6 ori mai mult decît normal
Fosfataza alcalină	De obicei crescută (1,5 ori față de normal)	Crescută (2—3 ori față de normal)	Normală sau crescută
Retenția BSP la 45 de minute	Peste 5%	Peste 5%	Peste 20%
Bilirubinemie	Normală	Normală sau ușor crescută	Crescută

zînd de etiologie (în cirozele postnecrotice evoluția este mai scurtă și mai gravă decît în cirozele biliare). Din momentul producerii decompensării cirozei (a se vedea anterior criteriile), durata medie de supraviețuire este de 6—12 luni.

Cele mai importante dintre complicațiile cirozei hepatice sînt următoarele: hemoragia digestivă superioară, encefalopatia portală, insuficiența renală (funcțională sau organică), malignizarea (hepatomul malign, adenocicroza), complicații infecțioase peritoneale (peritonite bacteriene) sau pulmonare, tromboflebitele portale, litiaza biliară, ulcerul gastric și duodenal, distrofia și nanismul hepatic, sindromul de malabsorbție (în special în cirozele biliare), hipersplenismul (anemie, leucopenie, trombocitopenie) ș.a.

Elementele clinice de prognostic nefavorabil în ciroză sînt următoarele: ficatul mic (atrofic), prezența semnelor de decompensare (în special icter, ascită și encefalopatie portală), hemoragia digestivă superioară și insuficiența renală funcțională. Asocierea hemoragiei digestive, cu alterarea stării generale a bolnavului și prezența a cel puțin două semne majore de decompensare, indică evoluția fatală a bolii în decurs de un an.

12.10. PROFILAXIE ȘI TRATAMENT

Măsurile de profilaxie sînt de două categorii: evitarea cauzelor care determină ciroză hepatică (profilaxie primară) și măsuri de prevenire a decompensării și complicațiilor (profilaxie secundară). Dintre măsurile de profilaxie primară, de cea mai mare importanță la copil este prevenirea hepatitelor acute virale, iar dacă acestea s-au produs, tratarea lor corectă și dispensarizarea activă (pînă la 2 ani), pentru a surprinde formele cu evoluție la cronicizare.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul curativ cuprinde :

a) *Măsurile igienodietetice* includ necesitatea unei diete echilibrate, cu un aport adecvat de proteine (cu excepția encefalopatiei portale), glucide, vitamine și ușor redus de lipide, asigurînd un aport caloric care să permită o creștere staturoponderală cît mai apropiată de normal. În prezența edemelor și ascitei, ca și în cursul corticoterapiei, aportul de sodiu va fi restrîns. Se va respecta un program de odihnă prelungit, inclusiv ore de odihnă în cursul după amiezii și limitarea eforturilor fizice și intelectuale, variabil cu starea clinică a bolnavului. Se vor evita noxele hepatice (substanțe hepatotoxice, alimente greu digestibile, alcool etc.), se vor trata corect infecțiile digestive și focarele extradigestive de infecție, se vor contraindica imunizările active ș.a.

b) *Tratamentul patogenic* cuprinde :

• *Corticoterapia.* Corticoterapia (preparat de elecție : Prednison) constituie elementul esențial în cadrul tratamentului patogenic (efect imunosupresor, antiinflamator, inductor enzimatic frenator al fibrozei proliferării ductulare și colestazei, favorizant al regenerării hepatice etc.).

Corticoterapia este în special indicată cirozelor active, cirozelor biliare (cu intensă colestază) precum și formelor cu semne biologice de participare importantă a proceselor imunologice, fiind formal contraindicată în cursul puseelor citolitice.

• *Alte preparate utilizate în terapia patogenică.* Cu rezultate încă incerte se utilizează : *D-penicilamina, colchicina* (ambele inhibă sinteza de colagen și reduc procesul de fibroză), *ciclosporina A* (cu efecte favorabile în special în ciroza biliară primitivă), *levamisolul* (efect imunostimulant) ș.a.

c) *Tratamentul „hepatoprotector".* În acest cadru se includ foarte numeroase substanțe cu acțiune la nivel diferit.

• Substanțe cu acțiune la nivelul membranei celulare sau organitelor celulare : Silimarină (Legalon), Trofopar, Citrolon ș.a.

• Substanțe cu acțiune asupra metabolismului hepatocitar, în care se includ bazele purinice și pirimidinice (Purinor, Levadenyl), aminoacizi (Aspatofort), fosfolipide cu efect lipotrop sau precursori de tipul lecitinei, colinei (Essentiale), Mecopar, Tonozit, Endonal-Neu, anabolizante de sinteză (Decanofort, Dianabol etc.).

• Substanțe stimulatoare ale regenerării hepatice (aflate în stadiu experimental) : insulină, glucagon, parathormon, hormon somatotrop ș.a.

d) *Măsuri de tratament cu caracter fiziopatologic.*

• Tratamentul colestazei include (în afara corticoterapiei), administrarea de fenobarbital, coleretice, colestiramină (Questran), vitamine liposolubile pe cale parenterală, trigliceride cu lanț mediu etc.

• Ascita și edemele beneficiază de repaus, regim hiposodat, albumină umană și tratament diuretic (spironolactonă în tratament prelungit, la care, după caz, se asociază un diuretic tiazidic de 2—3 ori pe săptămînă, sub controlul strict al ionogramei sanguine). Diureticele cu efect rapid (Furosemid, Edecrin) sînt formal contraindicate. Evacuarea prin paracenteză a lichidului de ascită (fracționat) nu se recomandă decît în cazul ascitelor voluminoase, care produc jenă respiratorie și sînt rezistente la alte mijloace de tratament. Pentru astfel de cazuri s-a încercat de asemenea realizarea unui șunt peritoneovenos (tip Denver sau altele), avînd funcția unui „canal toracic" artificial.

• *Sindromul hemoragic difuz* produs de coagulopatia de producție beneficiază de administrare de vitamina K (parenteral), în timp ce hemoragiile

Scanned with OKEN Scanner

digestive superioare beneficiază în scop profilactic de administrare de propranolol, sclerozare sub endoscop a varicelor esofagiene și practicarea de anastomoze portosistemice (portocavă, splenorenală), iar în scop curativ, de instalarea în esofagul inferior a unei sonde cu balonet gonflabil, de tip Blackmoore, perfuzie cu pitresină, eventual hemostază chirurgicală și, după caz, terapie substitutivă cu sînge.

• *Encefalopatia portală* impune ca măsuri reducerea aportului azotat, evitarea sedativelor, evacuarea conținutului intestinal prin laxative și clisme înalte, administrarea de lactuloză (reduce absorbția intestinală de amoniac), Neomicină („sterilizarea" bacteriană a tubului digestiv), administrarea de aminoacizi care reduc amoniemia (arginină, acid aspartic, acid glutamic), prin utilizarea de preparate cum sînt : Rocmaline, Arginină-sorbitol, Aspatofort, Ornicetil, Metaspar, precum și măsuri de corectare a dezechilibrelor hidroelectrolitice și acidobazice. Mijloacele „eroice" de tratament a encefalopatiei portale vizează „protezarea" (supleerea funcțiilor) ficatului bolnav prin metode cum sînt : exsanguinotransfuzia, plasmafereza, hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat, perfuzia de ficat izolat, tehnici de circulație încrucișată cu „donatori" sănătoși și transplantul hepatic. În ceea ce privește administrarea de bromcriptină și L-Dopa pentru suprimarea efectelor falșilor neurotransmițători, eficiența acestora nu a putut fi confirmată.

Scanned with OKEN Scanner

13. Boli genetice de metabolism însoţite de icter cu bilirubină conjugată

Din grupul larg al bolilor ereditare ce se asociază cu icter cu bilirubinemie conjugată sînt trecute în revistă entităţi aparţinînd bolilor genetice ale metabolismului hidrocarbonatelor, lipidelor, aminoacizilor, proteinelor şi pigmenţilor.

Dintre bolile genetice ale metabolismului hidrocarbonatelor sînt prezentate galactozemia congenitală, intoleranţa ereditară la fructoză şi glicogenozele III şi IV. Dintre anomaliile genetice ale metabolismului lipidelor sînt prezentate maladia Niemann — Pick, boala Gaucher şi boala Wolman.

Dintre anomaliile ereditare ale metabolismului aminoacizilor şi proteinelor sînt prezentate tirozinoza congenitală, deficitul de alfa$_1$-antitripsină şi degenerescenţa hepato-lenticulară (boala Wilson).

În cadrul anomaliilor metabolismului pigmenţilor sînt prezentate hiperbilirubinemiile conjugate genotipice (sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor, colestazele genotipice recurente şi/sau persistente).

13.1. GALACTOZEMIA CONGENITALĂ

Deficitul enzimatic interesează galactozo-1-fosfat-uridil-transferaza. Boala se transmite autosomal recesiv şi are o frecvenţă medie de 1 : 40 000. Din punct de vedere patogenic se consideră că disfuncţia celulară difuză (hepatică, cerebrală, renală etc.) este legată de efectul inhibitor asupra diferitelor sisteme enzimatice pe care îl exercită acumularea de galactozo-1-fosfat. Cataracta, în schimb, pare legată de formarea şi acumularea de galactitol în cristalin. Din punct de vedere clinic pot fi schematic separate manifestări prenatale, manifestări neonatale şi manifestări ale bolii la vîrsta de sugar şi copil.

Manifestările prenatale constau în esenţă în apariţia unei cataracte nucleare, condiţionată de prezenţa unor nivele crescute de galactoză la mamă, aceasta fiind heterozigotă pentru gena mutantă şi deci cu o capacitate limitată de a metaboliza galactoza. De aici necesitatea regimului sărac în galactoză pe toată durata sarcinii, în cazul gravidelor heterozigote.

În cazul în care afectarea intrauterină nu s-a produs, copilul este normal în momentul naşterii, manifestările neonatale ale bolii apărînd la scurt timp

Scanned with OKEN Scanner

după inițierea alimentației lactate. Primele manifestări constau în stagnare ponderală și prezența unui icter care se prelungește dincolo de limitele icterului fiziologic. Rapid apar manifestări digestive (vărsături, diaree, deshidratare), manifestări hemoragice, hepatomegalie, hipotonie, hiporeactivitate, realizîndu-se un tablou similar celui din septicemia neonatală. Severitatea tabloului clinic, ca și evoluția bolii, depind de două elemente : durata aportului de galactoză și calitatea căilor accesorii de metabolizare a galactozei, în esență calea pirofosforilazei (deficitul de galactozo-1-fosfat-uridil-transferază fiind întotdeauna total).

Dependent de aceste două elemente, evoluția poate fi uneori fulminantă, moartea producîndu-se prin insuficiență hepatică, infecții severe supraadăugate, deshidratare acută sau inaniție. Cazurile nediagnosticate în această etapă și care supraviețuiesc în condițiile continuării aportului de galactoză se agravează progresiv, conducînd la ciroză hepatică, retardare psihică severă, cataractă, afectare renală. Evoluția poate fi fatală. În rare cazuri manifestările inițiale ale bolii sînt fruste și constau în stagnare ponderală și tulburări digestive. Diagnosticul poate fi astfel întîrziat pînă la vîrsta de sugar sau copil. Tabloul clinic în acest caz se precizează progresiv în condițiile menținerii alimentației lactate, traducîndu-se prin retard psihic (QI variabil redus), semne de malnutriție, manifestări digestive, hepatomegalie, icter, cataractă, infecții frecvente.

Tabloul biologic al bolii este complex : galactozurie, proteinurie, aminoacidurie, galactozemie (valori de peste 0,5 g/l), hipoglicemie (valori sub 0,5 g/l) la o oră după ingestia unui prînz lactat.

Explorarea funcțională hepatică evidențiază hiperbilirubinemie mixtă, fosfataze alcaline crescute, teste de disproteinemie alterate, timp de protrombină prelungit, retenție anormală de BSP (în condițiile continuării aportului de galactoză). Acidoza hipercloremică se asociază frecvent. Testul de toleranță la galactoză este în principiu contraindicat.

Diagnosticul de cataractă deseori întîrzie, deși aceasta este uneori prezentă din prima lună de viață și chiar din primele zile.

Puncția-biopsie hepatică evidențiază inițial steatoză și fibroză difuză ca urmare a malnutriției și infecțiilor. Ulterior, între a 5-a săptămînă de viață și a 6-a lună (în absența regimului de excludere a galactozei), parenchimul hepatic se metamorfozează pseudoglandular (dispoziția „în rozetă“ a hepatocitelor, în jurul canaliculelor biliare al căror lumen conține pigment biliar). În evoluție se constituie un aspect tipic de ciroză cu pseudolobuli de neoformare și fibroză (fig. 91).

Diagnosticul pozitiv este sugerat de datele clinice, susținut de modificările biologice și confirmat de studiul activității enzimatice (galactozo-1-fosfat-uridil-transferază) în eritrocite.

Diagnosticul bolii este posibil atît intrauterin, prin testul Beutler (dozarea activității enzimatice în celulele amniotice), cît și în cadrul programelor de depistare sistematică imediat după naștere (prin *spot-teste*). Diagnosticul este de asemenea posibil la heterozigoții din aceeași familie. Plecîndu-se de la studiul heterozigoților au fost descrise, în afara deficitului clasic de transferază (Gtc) cel puțin două variante ale deficitului de transferază (varianta Duarte și varianta Los Angeles), separate prin diferența de mobilitate electro-

Scanned with OKEN Scanner

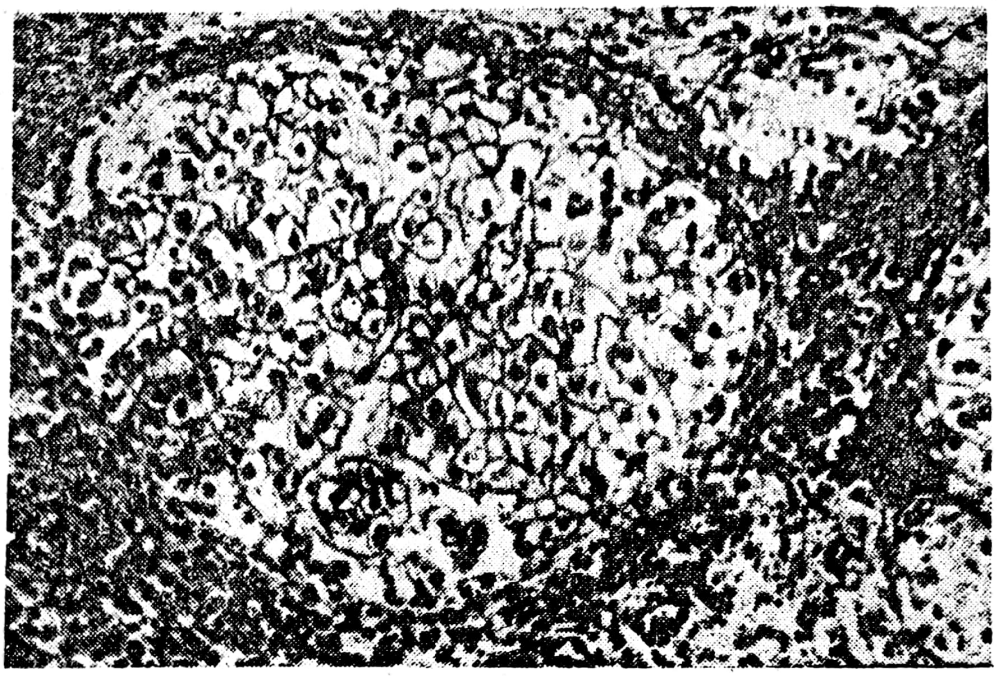


Fig. 91 — Galactozemie congenitală. Ficat. Tricrom Masson × 170. Fibroză portală inelară ce izolează un nodul în parenchim. Arhitectura trabeculară a hepatocitelor este dispărută. Hepatocitele sînt clare şi încărcate cu grăsimi.

foretică a enzimei în gel de amidon. Se descrie de asemenea o variantă „neagră" (afectare preferenţială a indivizilor de culoare). Se descriu, în sfîrşit, forme de dublă heterozigoţie pentru tipul clasic şi varianta Duarte.

Tratamentul bolii se rezumă, în esenţă, la excluderea galactozei din alimentaţie. Dintre preparatele de lapte sînt recomandate exclusiv acelea dintre ele care nu conţin lactoză (Progestimil, Vegelact „C", Vegebaby) sau care conţin cantităţi foarte mici de lactoză (AL 110, Nutramigen, Cazeolact, Lactofort). Orice alte tipuri de lapte (uman, lapte de vacă, preparate industriale standard) sau derivate (brînzeturi, unt, smîntînă, frişcă etc.) vor fi riguros excluse. Dintre produsele de origine animală sînt recomandate carnea, peştele, oul. Fructele de orice fel sînt permise, ca şi unele dintre leguminoase şi cereale (orez, pîine obişnuită, tapioca, făinuri nelactate, cartof etc.). Dintre produsele zaharoase se pot utiliza zahărul, fructoza, mierea, dextrinmaltoza, glucoza (sub formă de alimente îndulcite, geleuri, şerbeturi, produse de cofetărie etc., excluzînd toate preparatele cu lapte : caramelele cu lapte, bomboane cu lapte etc.). Vor fi, de asemenea, excluse toate preparatele medicamentoase sub formă de comprimate, siropuri, drajeuri, supozitoare, care cuprind în formă lactoza ca excipient.

Reuşita terapeutică depinde în mare măsură de educaţia părinţilor.

Beneficiile regimului fără galactoză devin relativ rapid evidente după instituire. Copilul încetează să verse, creşte în greutate, hepatomegalia regresează în cîteva luni, funcţiile hepatice se ameliorează, leziunile hepatice histo-

Scanned with OKEN Scanner

logice dispărînd de obicei în decursul a 2—3 ani. Galactozemia, galactozuria, aminoaciduria, proteinuria, icterul, dispar în cîteva zile. Cataracta surprinsă la debut regresează parțial. În ceea ce privește dezvoltarea psihică aceasta se face normal dacă regimul de excludere al galactozei este instituit încă din perioada de sarcină (gravida fiind heterozigotă, cu activitate enzimatică de 50% din normal și deci incapabilă să metabolizeze normal galactoza) și continuat apoi la copil imediat postnatal. Dacă instituirea regimului de exlcudere are loc postnatal, QI se situează statistic la valori cuprinse între 80 și 91, cu tendințe de reducere progresivă odată cu înaintarea în vîrstă.

13.2. INTOLERANȚA EREDITARĂ LA FRUCTOZĂ

Boala este rară, se transmite autosomal recesiv și se datorește deficitului de fructozo-1-fosfat aldolază hepatică.

Boala rămîne clinic asimptomatică pînă în momentul introducerii fructozei în alimentație la sugar, de obicei pînă în momentul înțărcării. Odată cu introducerea zaharozei sau fructozei boala devine clinic manifestă, traducîndu-se la sugar prin anorexie, vărsături, stagnare ponderală, accidente hipoglicemice (crize de apnee, tulburări ale stării de conștiență, convulsii), sindrom hemoragic (prin alterarea factorilor de coagulare cu sinteză intrahepatică I, II, VII, X), manifestări neurologice ș.a. Examenul obiectiv evidențiază prezența semnelor de malnutriție, hepatomegalie (însoțită uneori de icter) cu sau fără splenomegalie.

Se cunosc forme în care tabloul clinic este dominat de prezența manifestărilor digestive și forme dominate de accidentele hipoglicemice. Dacă aportul de fructoză continuă evoluția poate fi rapid fatală sau se face spre ciroză hepatică precoce constituită, în cadrul unui tablou ce asociază hepatosplenomegalie, ascită, edeme, icter, vărsături rebele, semne de malnutriție severă. Odată depășită vîrsta de sugar — și în special după primii ani — simptomatologia tinde să se amelioreze ca urmare a unei aversiuni specifice față de alimentele dulci și fructe. Și în acest caz aportul de fructoză provoacă accidente hipoglicemice, însoțite frecvent de manifestări digestive: greață, vărsături, dureri abdominale și diaree. Dezvoltarea psihică rămîne însă normală.

Explorarea biologică evidențiază hiperbilirubinemie mixtă, proteinurie, aminoacidurie, creșterea transaminazelor serice și în cazul aportului de fructoză, hiperglicemie. Se constată de asemenea hipofosfatemie, fructozemie crescută, acidoză metabolică, fructozurie și limitarea capacității renale de acidifiere a urinii, ca urmare a leziunilor tubulare. Fructozuria este în mod caracteristic intermitentă, fiind condiționată de aportul în fructoză. Ea poate trece neobservată dacă se folosește testul cu glucozo-oxidază. Testul de toleranță la fructoză intravenos (0,25 g/kg/5 minute sau 3 g/m²/5 minute) antrenează hipoglicemie, scăderea fosfatemiei (sechestrare hepatică ca fructozo-1-fosfat) și deseori hipokaliemie sau hiperuricemie. În cursul testului fructozemia crește variabil, putînd fi uneori normală.

Puncția-biopsie hepatică evidențiază leziuni diferite în funcție de durata anterioară a aportului de fructoză: steatoză hepatică, fibroză, dispoziție pseudoacinară („în rozete") a hepatocitelor sau leziuni de ciroză (fig. 92).

Scanned with OKEN Scanner

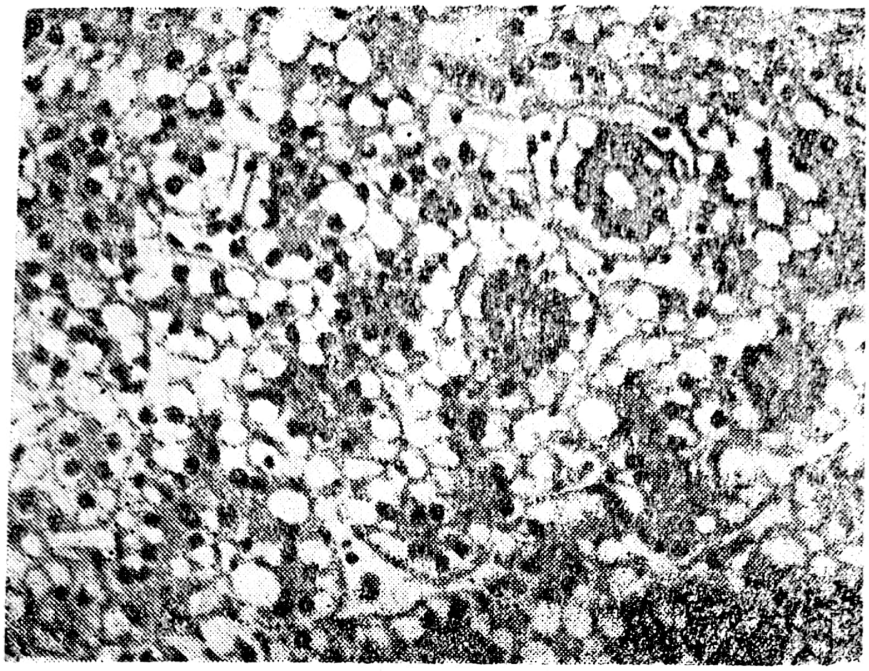


Fig. 92 — Intoleranță ereditară la fructoză. HE × 530. Celulele hepatice sînt dispuse în rozetă. Steatoză hepatică.

Diagnosticul are ca punct de plecare datele anamnestice și datele clinice. Confirmarea se face prin testul de toleranță la fructoză (potențial periculos, poate face necesară corectarea rapidă a hipoglicemiei prin perfuzie glucozată). În prezența unui test de toleranță la fructoză caracteristic, dovedirea deficitului aldolazei hepatice devine facultativă, deși constituie argumentul de certitudine în susținerea diagnosticului.

Tratamentul bolii constă în dietă fără fructoză și administrare de vitamină C. Sub tratament astfel condus se constată regresia anomaliilor clinice și biologice, cu condiția ca ciroza hepatică să nu fie deja constituită.

13.3. GLICOGENOZA TIP III (GLICOGENOZA HEPATOMUSCULARĂ, LIMIT-DEXTRINOZA, BOALA CORI, BOALA FORBES)

Ca frecvență boala reprezintă 30% din toate glicogenozele. Deficitul enzimatic interesează amilo-1-6-glucozidaza (alfa-1-6-glucozidaza, enzima de deramificare a glicogenului) care în mod normal are două activități specifice, transferazică (echivalată de unii autori cu o enzimă diferită, oligo- (1—4) → (1—4)-glucan-transferaza) și hidrolitică (glucozidazică).

Deficitul enzimatic este generalizat ca distribuție și poate fi demonstrat în ficat, mușchi scheletici, leucocite, eritrocite, fibroblaști, fiind responsabil de acumularea de glicogen (în toate țesuturile pînă în prezent cercetate), a cărui structură este însă anormală. În ciuda distribuției generalizate a deficitului enzimatic, manifestările clinice sînt în esență hepatice sau/și musculare. În funcție de distribuția hepatică și musculară a celor două activități enzimatice amintite, au putut fi separate 4 subtipuri (variante) ale bolii. Tabloul clinic, în parte diferit, în funcție de variantă, este similar (însă mai

Scanned with OKEN Scanner

puţin sever) glicogenozei tip I. În această eventualitate hipoglicemia *à jeun* şi supraîncărcarea cu glicogen anormal se explică prin blocajul parţial al catabolismului glicogenului pînă la forma sa de limit-dextrină. Debutul bolii nu are loc niciodată în perioada neonatală. Hepatomegalia poate fi uneori izolat notată în prima lună de viaţă.

Tabloul bolii se constituie de obicei progresiv. Accidentele hipoglicemice (inconstant prezente) pot fi declanşate de postul prelungit sau infecţiile intercurente. Ele se traduc prin stare de rău, astenie, transpiraţii, alterarea variabilă a stării de conştienţă sau convulsii şi atrag atenţia asupra bolii. Hipoglicemia coexistă pe plan biologic cu cetonemie şi cetonurie (lactacidemia rămîne normală). Hepatomegalia se amplifică progresiv, atingînd uneori dimensiuni importante, are suprafaţă netedă şi destinde abdomenul (hepatomegalia lipseşte în varianta III c). Se asociază subicter sau icter. Retardul statural devine evident de asemenea progresiv, iar în a 2-a copilărie se constată obezitate facio-tronculară (aspect similar celui din glicogenoza tip I), cu facies „în lună plină". La acestea se asociază manifestări ale afectării musculare: întîrzierea achiziţiilor motorii, hipotonie, forţă musculară scăzută (în varianta III c manifestările musculare evoluează izolat). Dezvoltarea psihică a bolnavilor este normală. Rinichii sînt de volum normal, spre deosebire de glicogenoza tip I. O moderată cardiomegalie cu anomalii ECG poate fi constatată uneori. Relativ frecvent se constată infecţii repetitive în sfera ORL sau pulmonare, cu evoluţie potenţial severă.

Confirmarea diagnosticului se poate face prin studiul eritrocitelor care conţin cantităţi crescute de glicogen, cu structură de limit-dextrină, dar mai ales prin biopsie hepatică şi musculară şi studiul activităţii enzimatice. Histologic, la nivelul ficatului se constată (cu excepţia variantei III c) supraîncărcare glicogenică şi lipidică (fig. 93). Supraîncărcarea glicogenică se constată în egală măsură şi în muşchi.

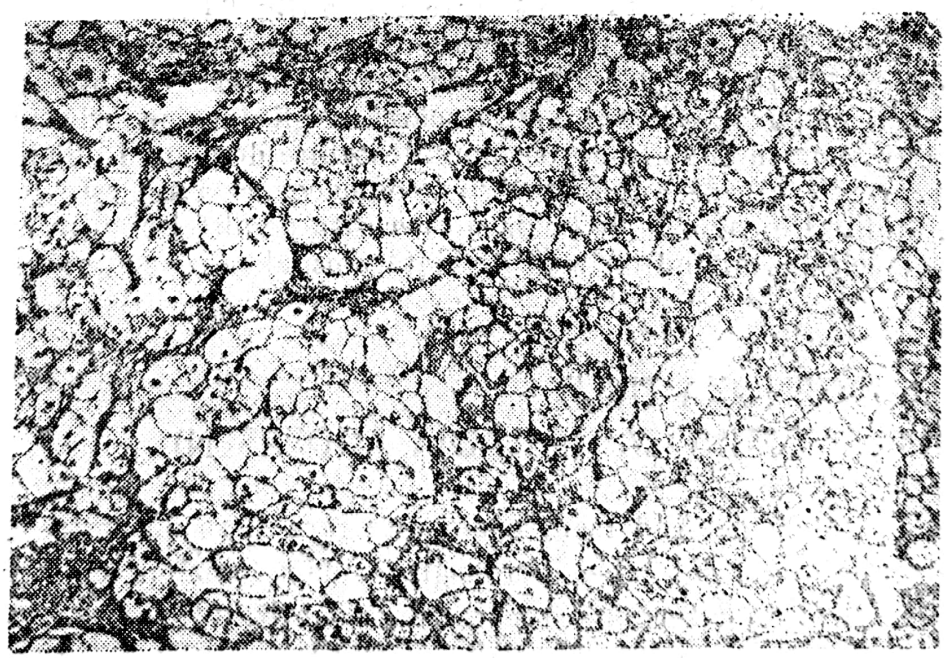


Fig. 93 — Glicogenoză tip III. Ficat. Coloraţie carmin Best. Celule hepatice mari, clare (celule de tip vegetal). Depozite de glicogen în celulele hepatice. Localizat se văd vacuole mari, clare (lipide).

Scanned with OKEN Scanner

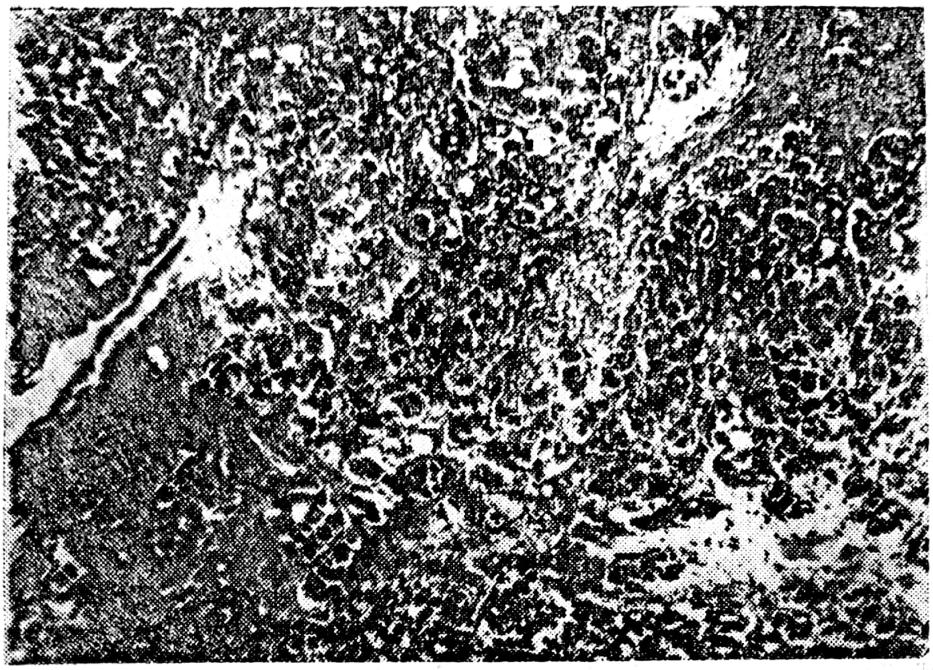


Fig. 94 — Glicogenoză tip III. Evoluție cirogenă. Carmin Best × 100. Arhitectonica hepatică este perturbată. Ca urmare a colorației specifice, glicogenul se evidențiază ca granule întunecate în citoplasma hepatocitelor. Numeroase benzi de țesut fibros se găsesc între cordoanele hepatice și le divizează în grupe mai mari și mai mici de celule hepatice.

Sub aspect evolutiv, după primii 4—5 ani de evoluție boala se ameliorează spontan, iar la pubertate (care este totdeauna întîrziată), deficitul staturai este recuperat, iar obezitatea facio-tronculară și hepatomegalia dispar progresiv. Prognosticul bolii este în majoritatea cazurilor bun. Se menționează însă posibilitatea evoluției cirogene în rare cazuri (fig. 94), precum și evoluția, uneori cu tablou de miopatie cronică progresivă sau semne de afectare miocardică severă. Tratamentul bolii este în esență dietetic, vizînd menținerea normală a glicemiei și evitarea supraîncărcării glicogenice prin mese mici, fracționate (ultima în cursul nopții). Spre deosebire de tipul I de glicogenoză, dieta hiperproteică în scopul majorării neoglucogenezei nu este indicată în acest caz. Multe din cazurile de boală nu necesită de altfel nici un tratament, evoluția acesteia permițînd un mod de viață normal.

13.4. GLICOGENOZA TIP IV (AMILOPECTINOZA, MALADIA ANDERSEN)

Izolată în 1952 de Andersen, boala este rară și se datorește deficitului ereditar de amilo-(1—4) → (1—6)-transglucozidază (enzimă de ramificare a glicogenului). Aceasta determină stocarea unor cantități fie reduse, fie normale de glicogen, care însă are structură anormală (structură de amilopectină : lineară, cu puține puncte moleculare de ramificare). Detectarea glicogenului anormal se poate face prin evidențierea unei colorații anormale cu iod sau spec-

Scanned with OKEN Scanner

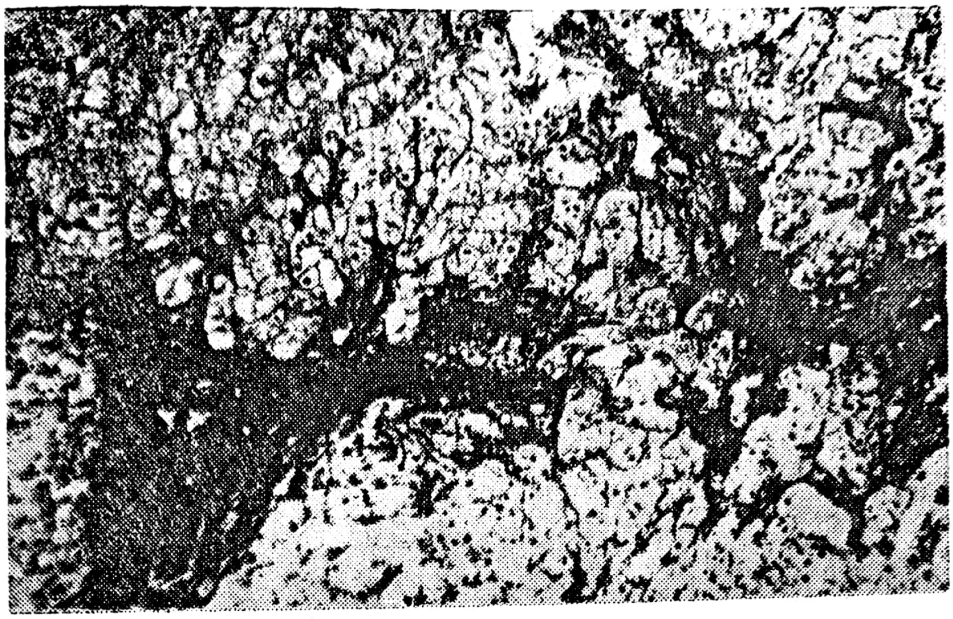


Fig. 95 — Glicogenoză tip IV. Evoluție cirogenă. Van Gieson × 100. Benzi de fibroză extinse în parenchimul hepatic. Steatoză masivă.

trofotometric. Clinic, copilul se naște normal și rămîne de obicei asimptomatic primele cîteva luni de viață, după care se constată un retard staturo-ponderal, căruia după vîrsta de 5—6 luni i se adaugă o hepatosplenomegalie, care progresiv devine voluminoasă, realizînd distensie abdominală. Suprafața ficatului este neregulată („nodulară"), se însoțește de circulație colaterală în etajul abdominal superior, uneori de icter (de obicei discret). Dezvoltarea psihică rămîne normală. Sînt descrise rare cazuri asociind tabloului anterior un sindrom hipoton sever. În evoluția ulterioară tabloul clinic este acela al unei ciroze hepatice, cu hipertensiune portală (ascită, varice esofagiene) decesul survenind între 4 luni și 4 ani de viață, prin accidente ale hipertensiunii portale (hemoragie digestivă superioară), insuficiență hepatică, infecții intercurente sau insuficiență cardiacă. Din punct de vedere biologic se constată glicemie *à jeun* normală. Lactacidemia, piruvicemia, uricemia sînt normale atît *à jeun* cît și în cursul probelor de încărcare cu glucoză, galactoză, fructoză p. o. sau intravenos. Răspunsul glicemic la glucagon este slab. Testele funcționale hepatice sînt în general sever alterate. Biopsia hepatică evidențiază un aspect de ciroză portală difuză (fig. 95), precoce și prezența glicogenului anormal cu structură de amilopectină (cantitativ normal sau diminuat). Confirmarea diagnosticului necesită evidențierea deficitului enzimatic (de obicei se practică determinări pe fragment hepatic, leucocite sau în culturi de fibroblaști). Tratamentul este simptomatic, iar evoluția constant fatală. O indicație terapeutică mai recentă este transplantul hepatic.

13.5. MALADIA NIEMANN-PICK

În funcție de natura deficitului enzimatic, distribuția sa tisulară și tabloul clinic al bolii, Crocker și Farber au separat 5 tipuri distincte de boală (A—E) (fig. 96, 97, 98), la care, în ultimul timp, s-a adăugat a 6-a formă

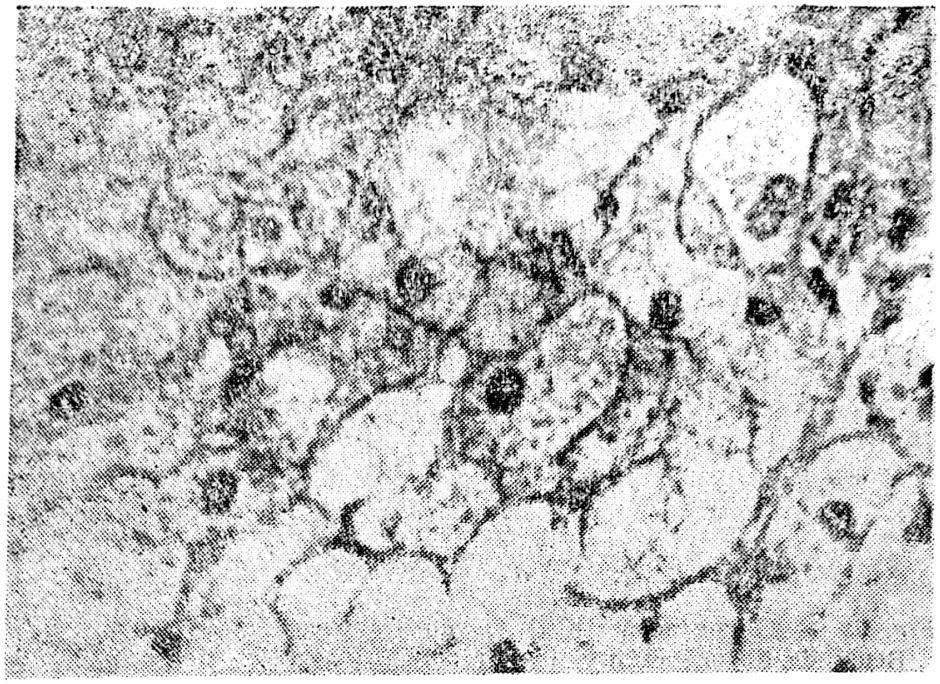


Fig. 96 — Maladia Niemann-Pick. Ficat HE × 40. Prezența de celule mari, spumoase, încărcate cu picături sudanofile.

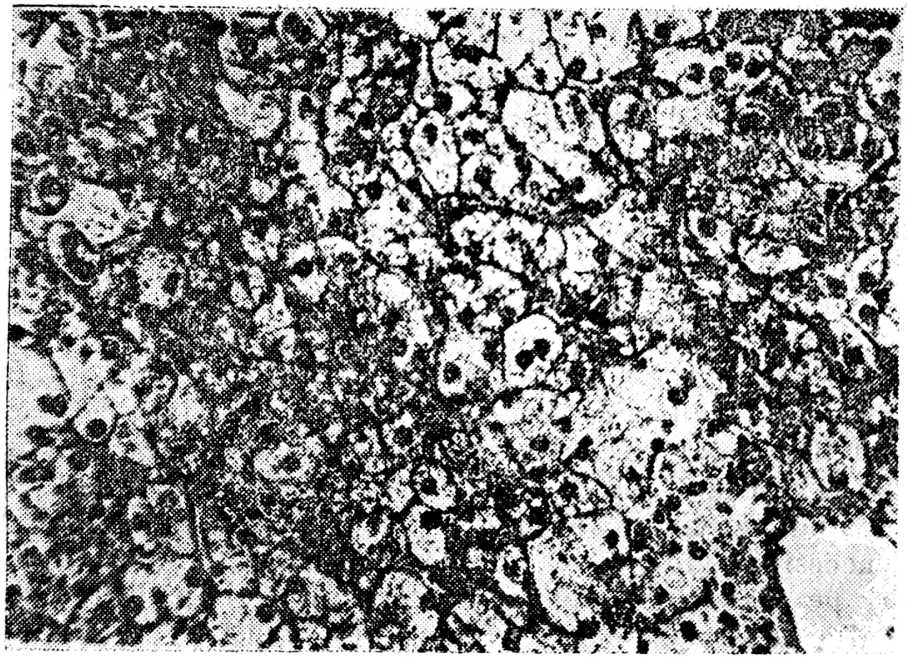


Fig. 97 — Maladia Niemann-Pick. HE × 200. Structura lobulară hepatică păstrată. În parenchimul hepatic se evidențiază celule clare cu citoplasmă spumoasă și granulații fine.

(tipul F, boala Neville, boala primară a „histiocitelor albastre" boala de supraîncărcare lipidică neurovisceralã cu oftalmoplegie supranucleară (fig. 99).

Din cele 6 tipuri de boală Niemann-Pick s-a descris prezența de icter cu bilirubină conjugată crescută în tipurile A, C, D și F (tabelele 23, 24, 25, 26).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 23

Maladia Niemann-Pick

Tipul A (forma acută infantilă)

Patogenie : deficit de sfingomielinază$^{+++}$
Tezaurizare : — nervoasă***
— viscerală (ficat, splină)$^{++}$
Frecvență : la evrei
Tablou clinic :
- debut înainte de 6 luni ; în antecedente se constată frecvent un icter neonatal prelungit ; mai rar debutul are loc în perioada neonatală printr-o hepatită icterigenă (hepatită neonatală) cu evoluție fatală ;
- în perioada de stare :
  — hepatosplenomegalie^{+++}, uneori icter, ascită, edeme
  — sindrom pulmonar : pneumonii acute repetitive traduse radiologic prin accentuarea desenului interstițial, aspect miliar, reticulonodular sau opacități infiltrative
  — tulburări neuropsihice : hipotonie, care în evoluție este înlocuită de o tetraplegie spastică ; degradare psihică progresivă ; amauroză ; tulburări de deglutiție

Tablou paraclinic :
- lipemie și colesterolemie crescută
- celule spumoase Niemann-Pick în măduva osoasă și ficat
- degenerescență maculară tradusă prin prezența unei pete roșii cireșii maculară (în 30—50%)

Evoluție : deces înainte de 4 ani

TABELUL 24

Tipul C (forma subacută juvenilă)

Patogenia : deficit parțial de sfingomielinază
Tezaurizare : — viscerală (cu sfingomielină)$^{++}$
— neurologică : absentă
Tablou clinic :
— debut :
- icter neonatal prelungit (uneori)
- de obicei boala rămîne nemanifestă în cursul primilor 2—7 ani

— perioada de stare :
- hepatomegalie moderată
- afectare pulmonară : absentă
- manifestări neuropsihice : sindrom spastic, ataxie cerebeloasă, convulsii de tip mioclonic, deficit psihic

Tablou paraclinic :
- celule spumoase Pick și histiocite „albastre ca marea" în măduva osoasă și ficat
- degenerescență maculară („pată roșie cireșie")

Evoluție lent progresivă la demență, cu cecitate și caşexie ; moartea survine în prima, a doua sau a treia decadă de viață.

TABELUL 25

Tipul D (varianta Noua Scoție)

Patogenie : deficit parțial în sfingomielinază (evidențiat în unele cazuri)
Tezaurizare cu sfingomielină și colesterol în viscere și creier
Rasa afectată : subiecți de origine franceză dintr-un izolat geografic canadian
Tablou clinic : debut tardiv (spre sfîrșitul primului deceniu de viață) ; hepatosplenomegalie moderată, icter inconstant ; manifestările neuropsihice (paralizii, demență) domină tabloul clinic
Tablou paraclinic : celule Pick și histiocite „albastre ca marea" în măduva osoasă și ficat
Evoluția : supraviețuire pînă la 12—20 de ani

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 26

Tipul F (boala Neville, boala „histiocitelor albastre ca marea", boala de supraîncărcare lipidică neurovisceralã cu oftalmoplegie supranucleară)

Patogenie : deficit enzimatic necunoscut, însă situat cert la nivel lizozomal
Tezaurizare cu lipide variabilă de la un țesut la altul (sfingomielină, colesterol, glicolipide, fosfolipide și cerebrozide)
Tablou clinic :
- sindrom de supraîncărcare viscerală — ce se poate traduce foarte precoce printr-o hepatită neonatală iar apoi prin hepatosplenomegalie voluminoasă și afectare pulmonară cronică, cu deformare toracică „în butoi", dispnee moderată, hipocratism digital, imagini micro- sau macronodulare diseminate (aspect ce poate sugera granulia tuberculoasă)
- sindrom neuropsihic : retard neuropsihic, sindrom cerebelos, hipertonie extrapiramidală (rar, semne piramidale) și oftalmoplegie supranucleară a mișcării de verticalitate a globilor oculari

Tablou paraclinic : pancitopenie (prin hipersplenism), prezența de histiocite „albastre ca marea" în măduva osoasă
Evoluția bolii : lent progresivă spre demență ; supraviețuire variabilă

13.6. BOALA GAUCHER

Se cunosc 3 forme clinice de boală Gaucher : tipul 1 (forma cronică, forma adultului), tipul 2 (forma acută infantilă, forma acută neuropatică) și tipul 3 (forma juvenilă, forma subacută neuropatică).

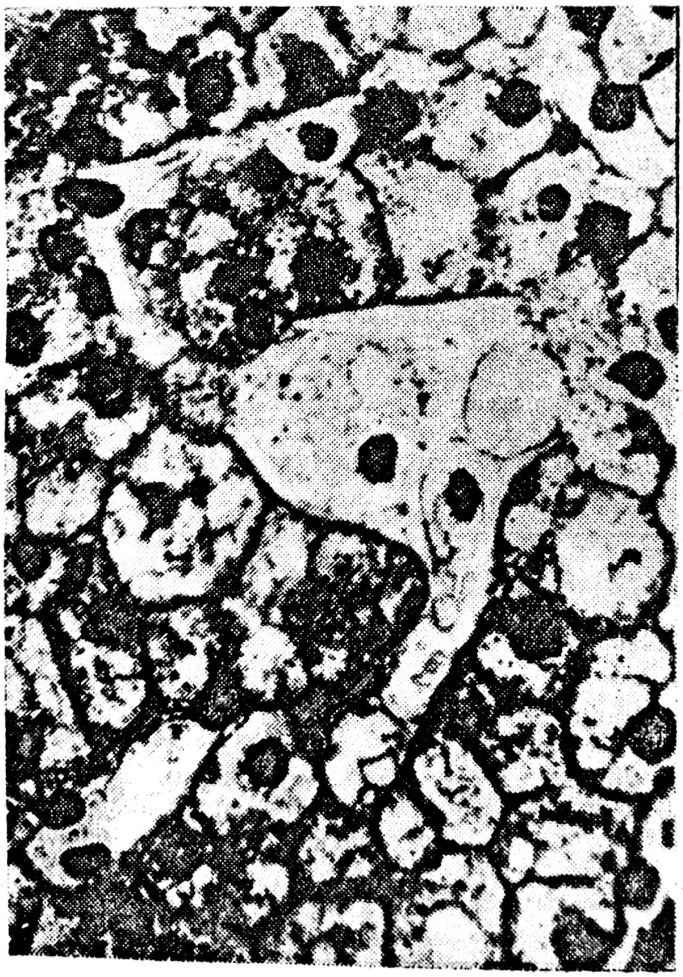


Fig. 98 — Maladia Niemann-Pick. Ficat. Tricrom Masson × 805. Celule cu citoplasmă spumoasă cu sediu în sinusoide (celule Pick). Hepatocitele sînt, de asemenea, vacuolizate.

Scanned with OKEN Scanner

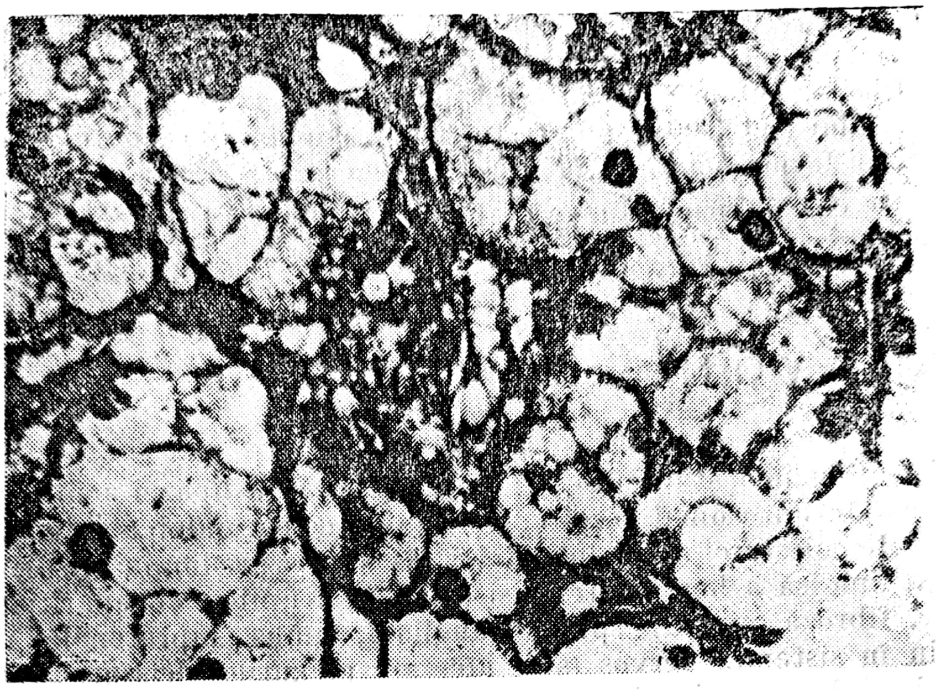


Fig. 99 — Maladia Neville. Ficat. Tricrom Masson × 1020. Celule hepatice cu aspect spumos. O celulă macrofagică vizibilă în centrul imaginii conține cristale de colesterol.

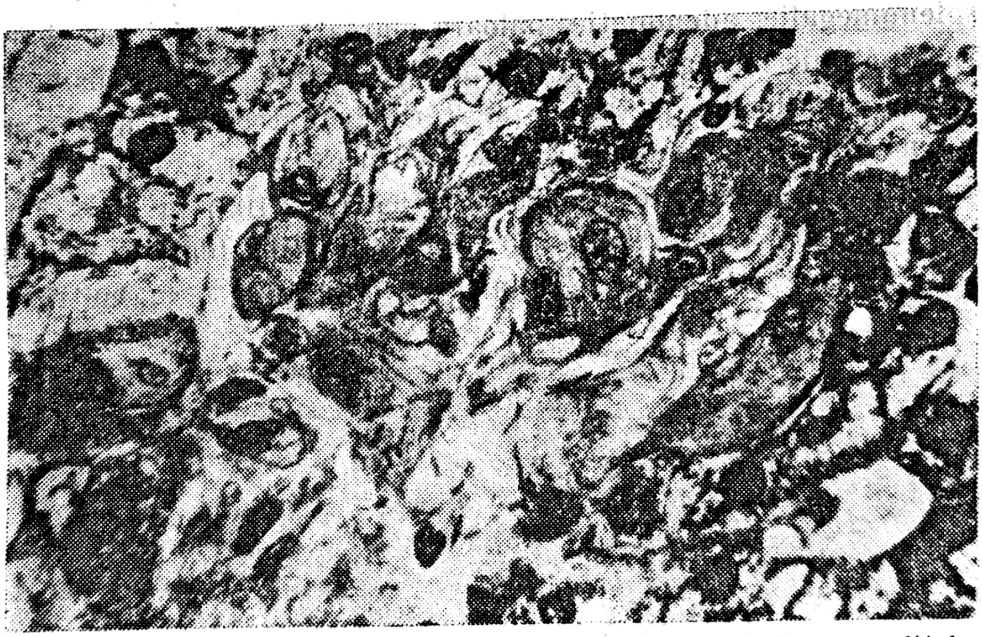


Fig. 100 — Maladia Gaucher. Ficat. Tricrom Masson × 910. Focare multiple de celule de tezaurizare caracteristice cu citoplasmă, cu aspect în „pînză de păianjen" (celule Gaucher).

În toate cele 3 forme deficitul enzimatic interesează glucocerebrozidaza (prezentă normal în ficat, splină, rinichi, intestin și creier). Ca urmare a deficitului enzimatic are loc o acumulare de glucocerebrozide în celulele reticulare (sistemul reticuloendotelial) din toate organele. Elementul histopatologic caracteristic care traduce acumularea tisulară de glucocerebrozide este celula

Scanned with OKEN Scanner

Gaucher, celulă reticulară mare (20—100 μ sau peste), fuziformă, cu unul sau mai mulți nuclei mici, tahicromatici, situați periferic și citoplasma bazofilă, de aspect fibrilar, intens PAS pozitivă, prezentă în grămezi la nivelul măduvei osoase, ficatului (fig. 100), splinei (fig. 101), ganglionilor, pulmonilor, suprarenalei, iar în forma acută infantilă și în creier.

În toate cele 3 forme clinice de boală Gaucher splenohepatomegalia este constantă ; icterul este inconstant.

13.7. BOALA WOLMAN

Deficitul enzimatic interesează izoenzima „A" a lipazei acide lizozomiale și se transmite autosomal recesiv, determinînd acumularea intralizozomială a esterilor de colesterol și trigliceridelor. Leziunile predomină în ficat (supraîncărcarea lipidică a hepatocitelor și celulelor Kupffer, cu apariția de celule spumoase, fibroză, ciroză), splină, ganglioni, timus, suprarenală, intestin și mai puțin în sistemul nervos (sînt afectate plexurile Meissner și Auerbach, precum și celulele retiniene).

Boala debutează precoce, în perioada de nou-născut (rareori după 2 luni), cu vărsături și distensie abdominală (ileus paralitic), la care se adaugă curînd diareea cu semne biologice de malabsorbție. Examenul obiectiv evidențiază hepatosplenomegalie, adenopatie, paloare marcată (uneori icter și febră persistentă), hipotonie marcată, alterarea stării generale și regres psihomotor (ca urmare a dezechilibrului metabolic și stării de nutriție și/sau ca urmare a leziunilor neurologice). Diagnosticul se confirmă prin examen histologic și histochimic, pe fragment de biopsie hepatică (fig. 102) precum și prin evidențierea deficitului enzimatic (ficat, limfocite, fibroblaști). Evoluția bolii este rapid fatală (3—6 luni), prin infecție grefată pe o malnutriție severă.

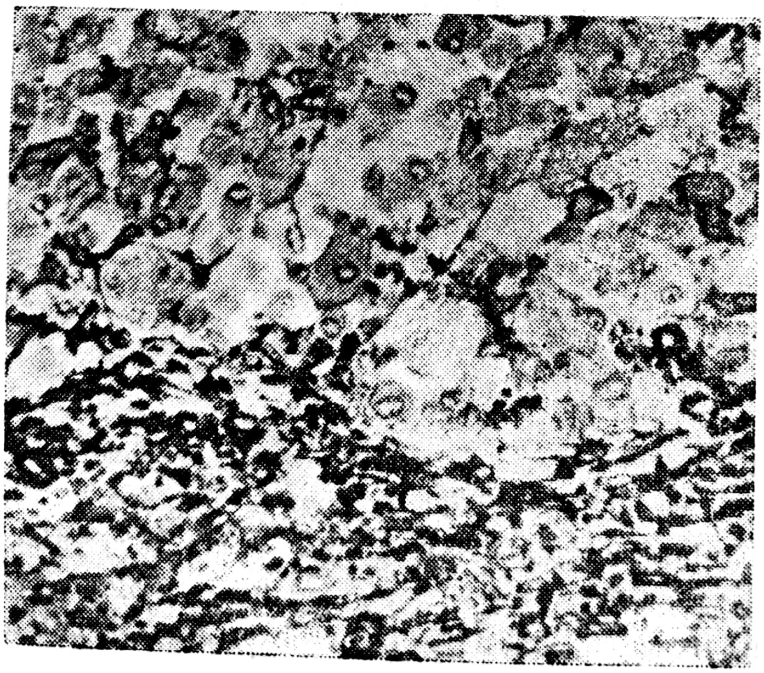


Fig. 101 — Maladia Gaucher. Splină. Celule Gaucher de talie mare, cu aspect fin, granular și fibrilar al citoplasmei.

Scanned with OKEN Scanner

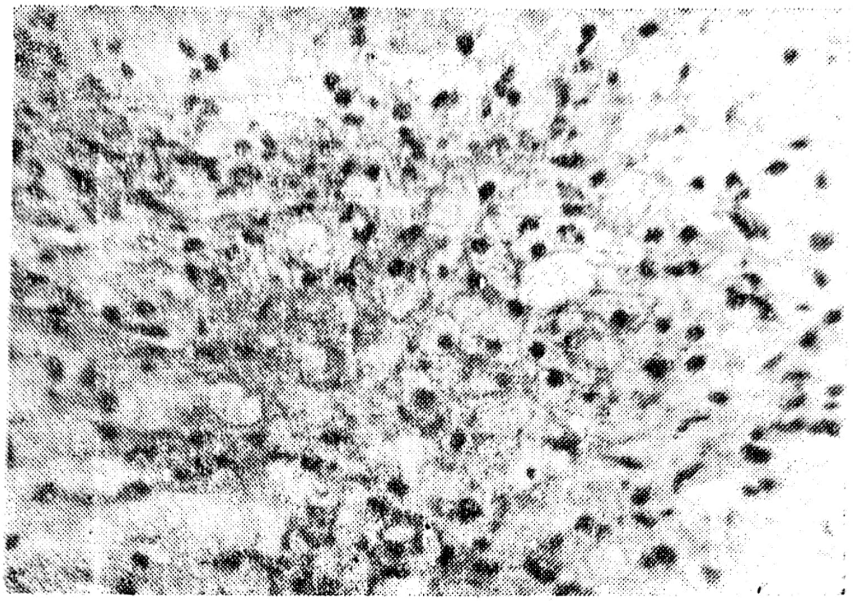


Fig. 102 — Maladia Wolman. Ficat. Celule hepatice cu aspect spumos.

13.8. TIROZINOZA CONGENITALĂ (TIROZINOZA SAKAI)

Boala este determinată prin deficitul congenital permanent (transmisie autosomal recesivă), în parahidroxifenilpiruvat-oxidază.

Din punct de vedere clinic se disting formele acută și cronică.

În forma acută debutul are loc în primele săptămîni de viață cu icter și evoluția rapidă la ciroză hepatică (hepatosplenomegalie, icter, ascită, edeme, sindrom hemoragic).

În forma cronică, evoluția bolii se prelungește mai mulți ani, tabloul clinic asociind : ciroză hepatică (fig. 103), tubulopatie, rahitism vitaminorezistent, retard staturoponderal, hipoglicemie, hipokaliemie, accese de porfirie acută intermitentă, episoade hipertensive. Dezvoltarea psihică este puțin afectată în aceste forme.

În rarele cazuri care au atins vîrsta de adult s-a remarcat o frecvență crescută a hepatocarcinoamelor.

Din punct de vedere biologic, în ambele forme se notează hipertirozinemie (în jurul a 10 mg/100 ml), hipermetioninemie și eliminarea urinară crescută de tirozină și cataboliți ai acestuia.

Diagnosticul (în cadrul unor programe de depistare neonatală sistemică sau nu) se bazează pe evidențierea hipertirozinemiei (cromatografie monodimensională sau fluorimetrie), tiroziluriei (test cu nitroso-naftol) și eliminării urinare de acizi fenolici. Deficitul enzimatic poate fi evidențiat *intra vitam* pe fragment de ficat prelevat prin puncție biopsie.

Mijloacele de tratament disponibile constau în reducerea aportului de aminoacizi aromatici în alimentație (tirozină : 50 mg/kg/zi ; fenilalanină 50 mg/kg/zi), eventual și metionină ; transplant hepatic (în leziunile hepatice severe).

Scanned with OKEN Scanner

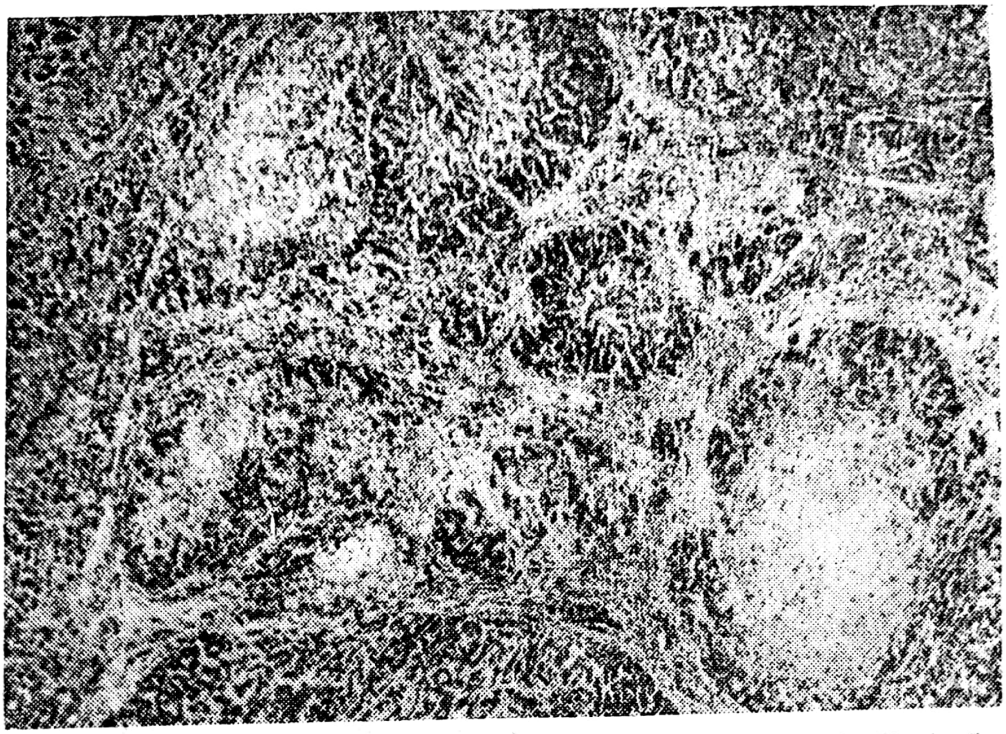


Fig. 103 — Tirozinoză congenitală. HE × 40. Ciroză hepatică. Steatoză asociată.

13.9. DEFICITUL DE ALFA$_1$-ANTITRIPSINĂ

Alfa$_1$-antitripsina (alfa$_1$-AT) este o glicoproteină sintetizată în ficat, avînd greutate moleculară M = 50 000—60 000. Ea reprezintă aproximativ 90% din concentrația serică a alfa$_1$-globulinelor.

Controlul genetic al sintezei acestei proteine se crede că se face printr-o singură genă autosomală, în componența căreia intră cel puțin 25 de alele diferite.

Se realizează următoarele fenotipuri : fenotipul „O" (în care în ser nu se detectează alfa$_1$-AT, iar activitatea sa funcțională este nulă) ; fenotipul normal (Pi MM sau Pi M), în care alfa$_1$-AT este normală atît în ceea ce privește concentrația serică, cît și activitatea funcțională și fenotipurile patologice, constituind situații homozigote pentru alele anormale cum sînt fenotipul Pi ZZ (PiZ), Pi S, Pi P, Pi W, sau heterozigotismul (Pi MZ) și dublul heterozigotism (Pi SZ), eventualități mai rare, cu concentrații serice ale alfa$_1$-AT variabile și manifestări clinice de gravitate diferită. Se consideră, în general, că prezența fenotipurilor patologice este întîlnită în 6—14% din populația generală iar existența lor determină manifestări respiratorii (în 50—60% din cazuri se notează dezvoltarea emfizemului pulmonar cu debutul la vîrsta de adult tînăr) și hepatice (10—20% din cazuri prezintă hepatopatii cronice, cu evoluție severă, cirogenă și debut în copilărie).

Fiziopatologia manifestărilor caracteristice acestei erori congenitale de metabolism este legată de controlul sistemelor tisulare proteaze/antiproteaze pe care-l realizează la individul normal. Deficitul de alfa$_1$-AT condiționează perturbarea sistemului inhibitor al proteazelor tisulare și, deci, o ac-

Scanned with OKEN Scanner

ţiune crescută a proteazelor bacteriene, virale sau celulare eliberate prin leziunile tisulare determinate de aceşti agenţi. În aceste condiţii se realizează o inflamaţie cronică hepatică sau bronhopulmonară.

Manifestările clinice debutează însă rareori în copilărie. Semnele respiratorii se traduc prin : tuse persistentă ; infecţii respiratorii recidivante ; prezenţa, uneori, a condensărilor pulmonare cu caracter trenant ; prezenţa, uneori, a puseelor de dispnee expiratorie recidivantă. Imaginile radiologice, normale iniţial, ajung în evoluţie să îmbrace aspectul tipic de emfizem cronic. Scintigrafia pulmonară evidenţiază hipoperfuzia aceloraşi teritorii pulmonare iar probele funcţionale respiratorii traduc prezenţa sindromului obstructiv bronşic permanent. Manifestările respiratorii sînt, în general, apanajul adultului tînăr. Manifestările hepatice îmbracă următoarele 2 aspecte caracteristice : hepatita neonatală şi ciroza cu debut tardiv. Icterul colestatic, cu debut în prima lună de viaţă, se manifestă ca „sindrom al hepatitei neonatale". În evoluţie acesta poate realiza colestază permanentă, prin atrezia căilor biliare intrahepatice, cu evoluţie rapid cirogenă (eventualitate rară). Mai frecvent însă, colestază neonatală poate înregistra o regresiune către vîrsta de 6 luni, urmată de vindecare. Ciroza (fig. 104) cu debut în a 2-a copilărie sau adolescenţă, frecvent asociată cu hipertensiune portală, are prognostic rezervat. Puncţia biopsie hepatică în deficienţa alfa$_1$-AT arată stază biliară, inflamaţie periportală şi necroză focală, evoluţia cea mai des întîlnită fiind către o ciroză biliară. Un aspect specific îl constituie prezenţa în citoplasma hepatocitelor a unor granulaţii PAS-pozitive, care dau reacţii pozitive în imunofluorescenţă cu anticorpii anti-alfa$_1$-AT marcaţi cu fluoresceină.

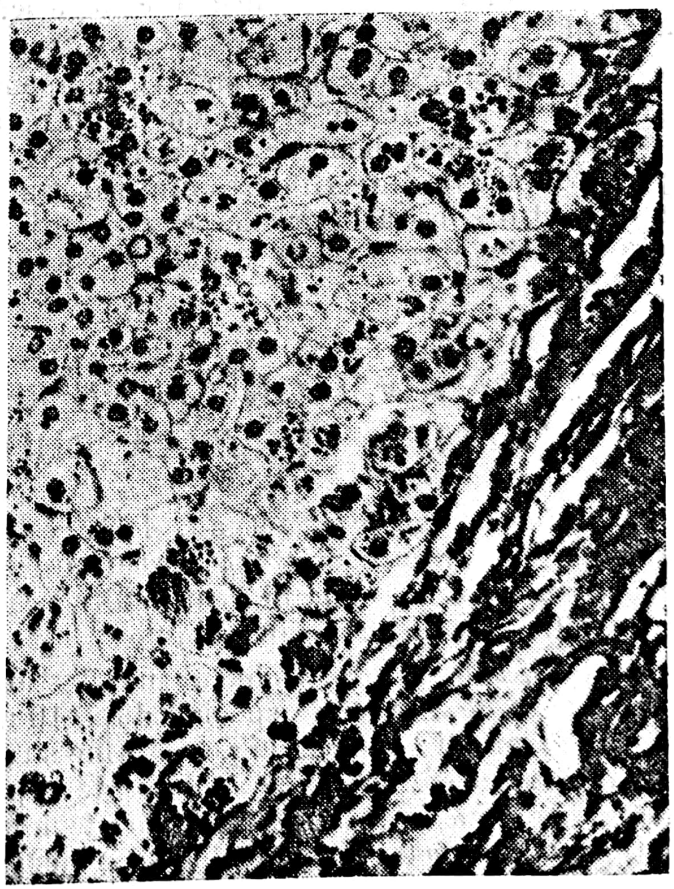


Fig. 104 — Deficit în alfa$_1$-antitripsină. Ficat. Coloraţie PAS după digestie prin amilază salivară × 230. Ciroză constituită din noduli de talie variabilă. La periferia nodulilor cirogeni se remarcă prezenţa de globule intrahepatocitare PAS pozitive (prin tehnici imunohistologice s-a demonstrat că aceste globule intrahepatocitare corespund acumulării de alfa$_1$-antitripsină). Steatoză şi nuclei vacuolari.

Scanned with OKEN Scanner

S-a demonstrat în unele cazuri prezența asocierii ciroză hepatică ± atingere pulmonară ± glomerulonefrită realizată prin „complexe imune" (hematurie ± proteinurie ± insuficiență renală). Chiar și în caz de ciroză hepatică, fără semne de participare renală, necroptic s-au demonstrat leziuni de glomerulonefrită membranoproliferativă cu depozite mezangiale de imunoglobuline și — uneori — de alfa$_1$-antitripsină (Sharp).

Din punct de vedere biologic, în cazurile homozigote se decelează o scădere marcată a alfa$_1$-globulinelor în electroforeza proteinelor serice ; scăderea marcată a puterii antitriptice a serului (în mod normal 1,07 ± 0,20 mg tripsină sînt inactivate de 1 ml ser) iar prin metoda imunodifuziei radiale (Mancini), valorile concentrației alfa$_1$-AT în ser (normal : 200 — 400 mg %) în cazurile homozigote, sînt mult scăzute (în cele heterozigote există valori cu puțin superioare la 50 % din valoarea normală). În plus, deficitul de alfa$_1$-AT se însoțește de existența unor fenotipuri patologice în sistemul Pi, demonstrabile prin metode specifice.

Diagnosticul de deficiență de alfa$_1$-AT trebuie luat în discuție la copil în următoarele situații : bronhopneumopatiile cronice obstructive ; hepatita neonatală, cirozele hepatice. Diagnosticul pozitiv pleacă, de obicei, de la semnele clinice descrise, de la nivelul scăzut al alfa$_1$-globulinelor în electroforeza proteinelor serice sau de la o anchetă familială cauzată de un caz de deficit demonstrat la adult. El se bazează pe semnele biologice descrise anterior și, în special, pe cercetarea fenotipului în sistemul Pi.

Prognosticul deficitului de alfa$_1$-AT la copil nu este încă bine precizat în prezent. Posibilitatea ca formele care debutează la copil să aibă un prognostic mai sever decît acelea care debutează la adult este sigură în prezent. Prognosticul formelor cu atingere hepatică este în mod particular rezervat la copil.

În prezent nu există măsuri terapeutice specifice bolii. Sînt indicate următoarele măsuri de tratament simptomatic : terapie energică a infecțiilor respiratorii, chiar benigne ; efectuarea sistematică a imunizărilor antivirale specifice pentru infecțiile respiratorii (în special vaccinarea antirujeolică) ; tratamentul colestazei cronice și al insuficienței hepatice în cazurile cu atingere hepatică ; transplant hepatic în leziunile hepatice severe.

13.10. BOALA WILSON (DEGENERESCENȚA HEPATO-LENTICULARĂ, DHL)

Conform concepției actuale, DHL este o boală cu mecanism genetic de producere și în care există o perturbare a metabolismului cuprului. Supraîncărcarea cu Cu are loc în ficat și alte țesuturi (creier, rinichi), ceea ce poate fi dovedit histologic și histochimic.

Manifestări clinice. Debutul manifestărilor clinice se produce, în general, după vîrsta de 5 ani și în special, după 10 ani. Manifestările hepatice sînt cele mai frecvente la copil, unde pot rămîne singurele semne ale bolii. Pot îmbrăca una din următoarele forme : tablou de hepatită acută, hepatită cronică agresivă sau ciroză hepatică ± semne de hipertensiune portală (fig. 105, 106). Datele paraclinice atestînd afectarea hepatică constau în transaminaze mo-

Scanned with OKEN Scanner

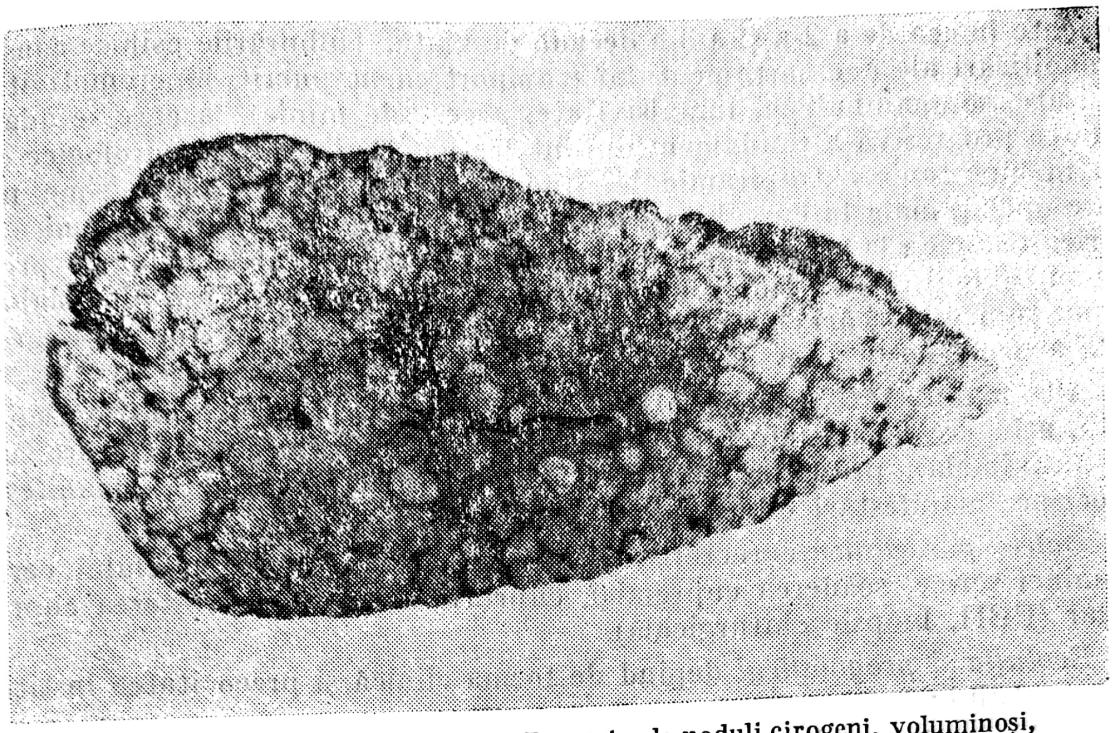


Fig. 105 — Boală Wilson. Ficat. Prezența de noduli cirogeni, voluminoși, inegali, brăzdînd parenchimul hepatic.

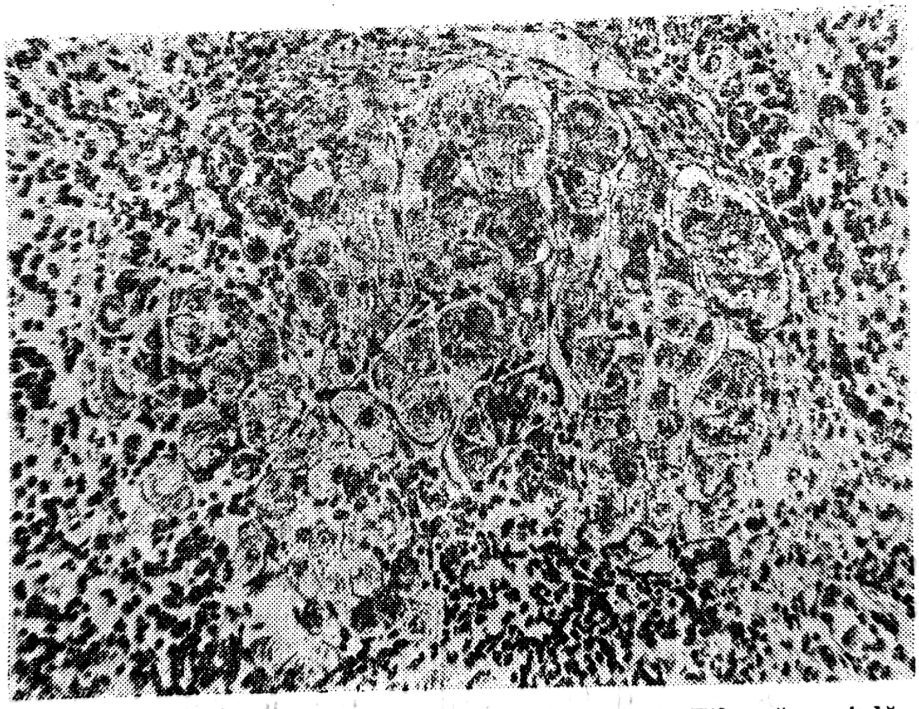


Fig. 106 — Maladie Wilson. Ficat. HE × 200. Fibroză portală inelară; infiltrat inflamator portal cu celule mononucleare. Nodul vizibil constituit din hepatocite de talie mare cu citoplasmă granuloasă, conținînd cîteva vacuole de steatoză.

derat crescute, contrastînd cu gravitatea insuficienței hepatice, alfa$_2$-globuline cu valori normale sau chiar scăzute, în contrast cu hipergammaglobulinemia și intensitatea testelor de disproteinemie și aspect de steatoză hepatică. Manifestările neuropsihice se constituie în general între 12 și 15 ani, fiind mai

Scanned with OKEN Scanner

frecvente în cea de a 2-a și a 3-a decadă de viață. Tulburările psihice constau în modificări ale comportamentului (comportament pueril, hiperemotivitate, labilitate, somnambulism, impulsivitate, accese de mînie), la care se adaugă scăderea progresivă a randamentului intelectual. Tulburările neurologice constau în hipertonie extrapiramidală, tradusă prin facies imobil, spasme musculare opoziționale în cursul mișcării, uneori grimase la mișcările mimice, disartrie, disfagie ; la acestea se adaugă tremurături (care uneori sînt pe primul plan în tabloul clinic), tulburări de mers, modificarea scrisului, hipersialoree, spasme tonice, mișcări coreice și/sau atetozice (mai rar). Electroencefalograma arată aspecte nespecifice (semne de suferință cerebrală difuză).

Alte manifestări clinice mai rare pot consta în : hemoliză intravasculară acută, atingere renală (afectare glomerulară sau, mai frecvent, afectare tubulară proximală), prezența inelului Kayser-Fleischer, cataractă, manifestări endocrine, manifestări osoase.

Datele paraclinice caracteristice constau în : scăderea nivelului ceruloplasminei serice, scăderea cupremiei, cuprurie crescută și creșterea cuprului tisular (PBH, biopsie chirurgicală).

Evoluția și prognosticul depind de forma clinică și precocitatea instituirii tratamentului :

• *forma clinică.* În cazul copiilor în care predomină manifestarea hepatică, evoluția este mai severă. În absența tratamentului, modalitățile evolutive posibile sînt :

— exitus rapid prin hepatită acută fulminantă ± hemoliză acută (eventualitate rară) ;

— exitus în cîteva luni de la debut prin manifestări de insuficiență hepatică ;

— exitus mai tardiv (cîțiva ani) prin ciroză cu evoluție spre insuficiență hepatică terminală. De notat însă că în cazul existenței hemoragiilor digestive superioare prin ruptura varicelor esofagiene, supraviețuirea nu depășește 1 an din momentul instalării acestora. Efectuarea șuntului porto-cav precipită instalarea manifestărilor neurologice ale DHL.

În cazul manifestărilor neurologice izolate, decesul se produce cel mai frecvent după aproximativ 5 ani de evoluție prin agravarea atingerii neurologice.

Prognosticul DHL la copil, în absența tratamentului, este sever : într-o statistică din Marea Britanie, mortalitatea globală a fost de 40%, durata supraviețuirii între cîteva luni și 9 ani, cu o medie de supraviețuire de 2 ani 3 luni ;

• *precocitatea diagnosticului și instituirii terapiei specifice* : prognosticul DHL a fost schimbat radical de măsurile terapeutice actuale.

Măsurile terapeutice constau în reducerea aportului de cupru (sub 1—1,5 mg/zi), diminuarea absorbției cuprului prin administrarea de sulfit de potasiu (*per os* 20—40 mg × 3/zi, la mese) și creșterea eliminărilor de cupru din organism prin terapia cu D-penicilamină, pe cale orală, în doze de 600—1 000 mg/24 ore, de în mai multe prize (4 în general, cu ocazia meselor) între 6 și 10 ani sau 1—2 g/zi după această vîrstă. În cazurile cu suferință hepatică severă se indică transplant hepatic.

Scanned with OKEN Scanner

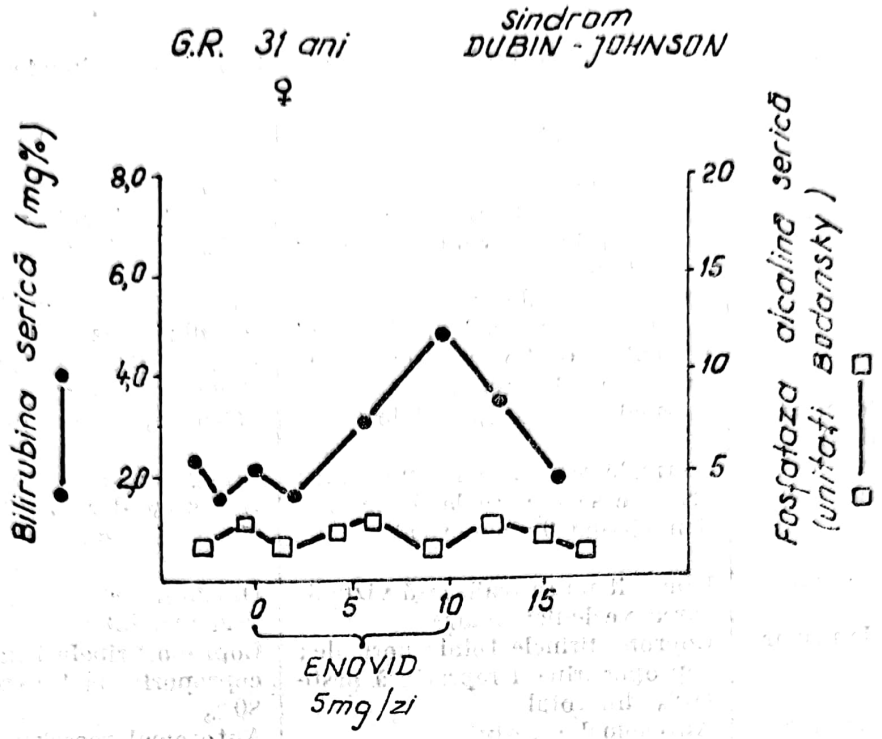


Fig. 107 — Exacerbarea hiperbilirubinemiei conjugate prin administrarea de contraceptive orale la o bolnavă cu sindrom Dubin-Johnson. Aspecte similare pot fi întîlnite în cursul graviditățiii.

13.11. HIPERBILIRUBINEMII CONJUGATE GENOTIPICE

13.11.1. SINDROMUL DUBIN-JOHNSON

În 1954 Dubin și Johnson, pe de o parte, și Sprinz și Nelson, pe de altă parte, au descris pacienți cu icter cronic nehemolitic ; aceștia aveau ficatul mare și negru, cu aspect histologic normal, dar cu prezența unui pigment particular în hepatocite. Ulterior această entitate a fost descrisă la ambele sexe, la toate naționalitățile și rasele. Sindromul Dubin-Johnson apare frecvent la evreii persieni (1 caz/1 300), la care se asociază cu un deficit congenital al factorului VII al coagulării.

Manifestări clinice. Sindromul Dubin-Johnson este rar diagnosticat înainte de pubertate, deși au fost raportate cazuri și în perioada neonatală. Se manifestă prin icter cronic, moderat, expresie a unei hiperbilirubinemii conjugate (tabelul 27).

Icterul debutează variabil, uneori înainte de vîrsta de 2 ani ; apare cu totul excepțional în primele luni de viață. Uneori debutul icterului este acut și febril, cu alura unei hepatite acute virale, cu care este adesea confundat. În evoluție persistă un subicter cronic. Icterul evoluează în puseuri și se însoțește de coloratia închisă a urinilor. Puseurile icterigene, în cursul cărora ficatul crește uneori de volum, sînt declanșate de oboseală, emoții, exerciții musculare, infecții intercurente ; de asemenea, icterul se intensifică după administrarea de contraceptive orale (fig. 107), în cursul sarcinii sau după traumatisme.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 27

Principalele caracteristici diferențiale ale hiperbilirubinemiilor conjugate cronice

	Sindromul Dubin-Johnson	Sindromul Rotor
Aspectul ficatului	Mare și negru	Normal
Histologia hepatică	Pigment de culoare închisă, predominant în zona centrolobulară; în rest normal	Normal; absența pigmentului de culoare închisă în celulele hepatice
Bilirubina serică	Crescută — obișnuit între 2—5 5 mg/dl; ocazional niveluri mai crescute (20—25 mg/dl); reacție predominant directă	Crescută — obișnuit între 2—5 mg/dl; ocazional niveluri mai crescute (20 mg/dl); reacție predominant directă
Testele funcționale hepatice (de rutină)	Normale, cu excepția bilirubinei	Normale, cu excepția bilirubinei
Retenția plasmatică de BSP la 45 min.	Normală sau crescută moderat; creștere secundară la 90 min.	Crescută; nu se constată creștere secundară la 90 min.
Studii prin perfuzie de BSP	Tm virtual 0; S normal	Tm și S reduse
Colecistografia orală	Obișnuit nu se realizează vizualizarea veziculei biliare	Obișnuit se obține vizualizarea veziculei biliare
Coproporfirinele urinare	Coproporfirinele totale normale; coproporfirina I reprezintă peste 80% din total	Coproporfirinele totale crescute; coproporfirina I crescută, dar sub 80%
Modul de transmitere	Autosomal recesiv	Autosomal recesiv
Prevalența	Rară (1/1 300 la evreii persieni)	Foarte rară
Prognosticul	Benign	Benign
Animalul model	Oaia mutantă Corriedale	Niciunul

Cu excepția icterului, examenul fizic este normal. Ocazional se poate evidenția și hepatosplenomegalie. Uneori se notează dureri abdominale vagi în hipocondrul drept și stare de astenie; cei mai mulți din bolnavi sînt însă asimptomatici. Pruritul este absent și nivelurile serice ale acizilor biliari sînt normale.

Examene de laborator. Examenele de laborator de rutină evidențiază aspecte normale ale hemogramei, proteinemiei, colesterolului, transaminazelor, fosfatazelor alcaline și timpului de protrombină. Bilirubinemia serică este moderat crescută (între 2—5 mg/dl), dar poate atinge și niveluri crescute (20—25 mg/dl). Bilirubinemia este frecventă și 50% sau peste din bilirubina serică este conjugată. Colecistografia orală, chiar după utilizarea de doze duble de substanță de contrast, nu evidențiază vezicula biliară; vizualizarea veziculei biliare poate apare după 4—6 ore de la administrarea i.v. de substanță de contrast. La laparoscopie ficatul este de colorație foarte închisă; este negru, cu reflexe albăstrui. Examenul în microscopie optică (fig. 108, 109, 110) evidențiază arhitectonica hepatică normală și prezența de granule de pigment de culoare brun-negru, PAS pozitiv, care fixează unii coloranți ai grăsimilor (Negru-Sudan și Oil-red, dar nu și Sudan IV); în microscopie electronică pigmentul apare în lizozomi, mai ales în hepatocitele din zona periferică a acinilor. Numeroși cercetători au sugerat că granulele de pigment sînt compuse din lipofuscină. Pe baza caracteristicilor histochimice și ale proprietăților fizicochimice ale pigmentului extras s-a sugerat că pigmentul se aseamănă cu melanina. Studiile efectuate pe oaia mutantă Corriedale — animal model al sindromului Dubin-Johnson — prin perfuzie cu 3H epinefrină au evidențiat

Scanned with OKEN Scanner

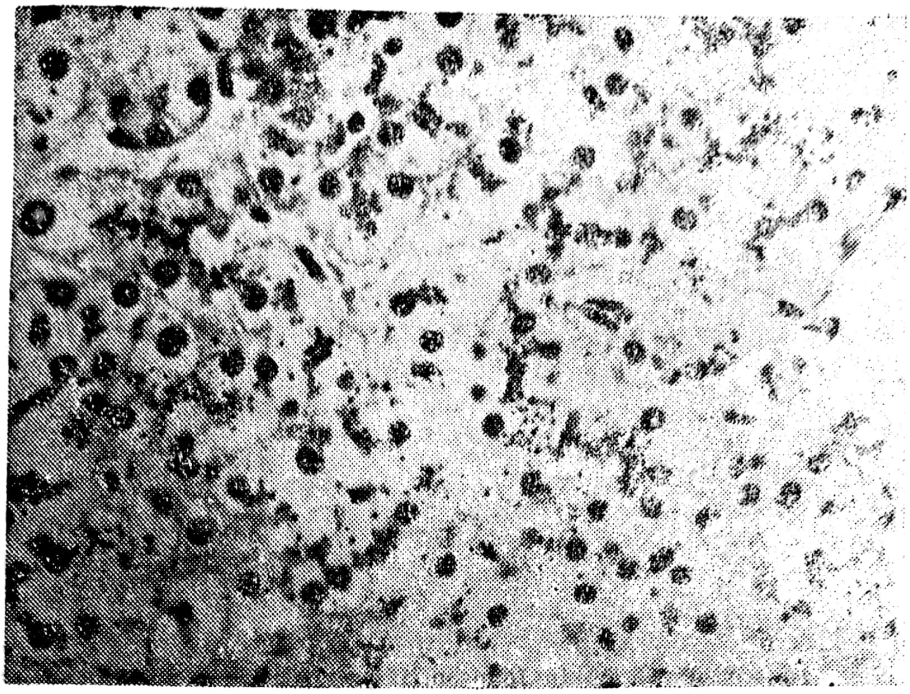


Fig. 108 — Sindromul Dubin-Johnson. Albastru de toluidină × 200. La nivelul zonei pericentrolobulare, hepatocitele conţin la polul biliar depozite granulare de pigment care se colorează cu albastru de toluidină.

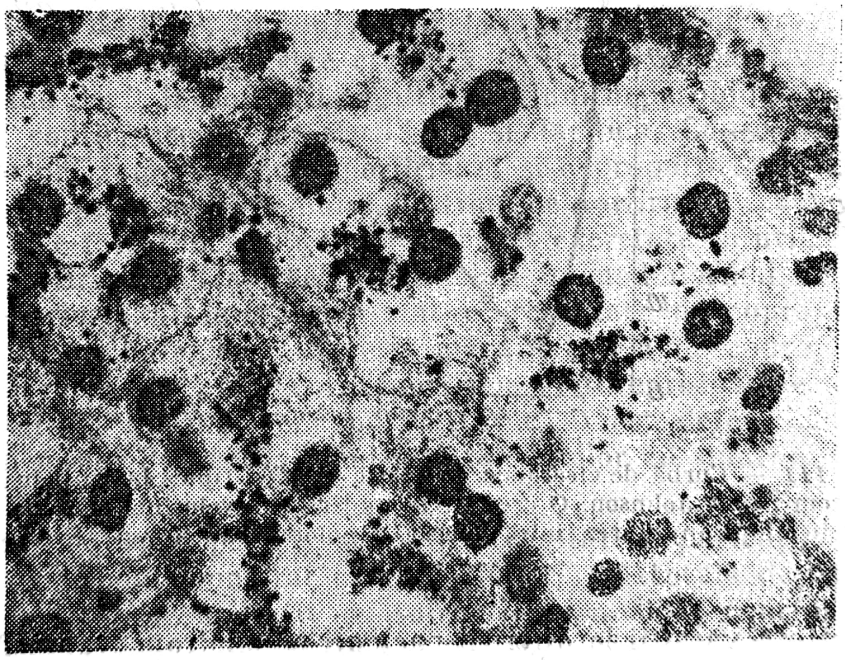


Fig. 109 — Sindrom Dubin-Johnson (detaliu) × 500.

o excreţie biliară redusă a radiotrasorului şi o încorporare a izotopului în pigmentul hepatic care este un derivat *melanin-like*. Un studiu recent al pigmentului din hepatocite în sindromul Dubin-Johnson prin spectroscopie cu rezonanţă electronică sugerează diferenţa faţă de melanina adevărată. Natura pigmentului nu a fost definită ; se crede că pigmentul este compus din polimeri ai metaboliţilor epinefrinei. Gradul acumulării pigmentului în celulele

Scanned with OKEN Scanner

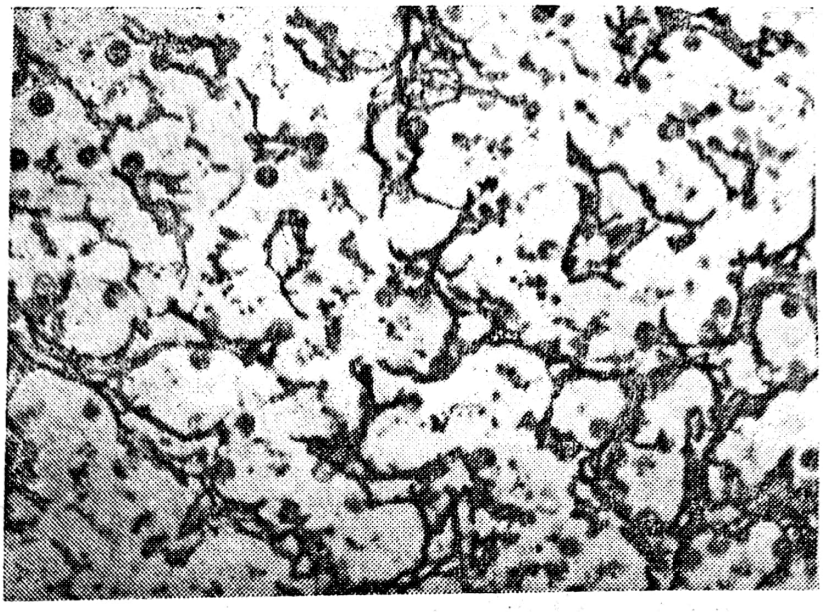


Fig. 110 — Sindrom Dubin-Johnson. Impregnaţie argentică Gömöri × 250. Arhitectură hepatică normală. Pigmentul se colorează în negru. Nu există fibroză sau infiltrat inflamator.

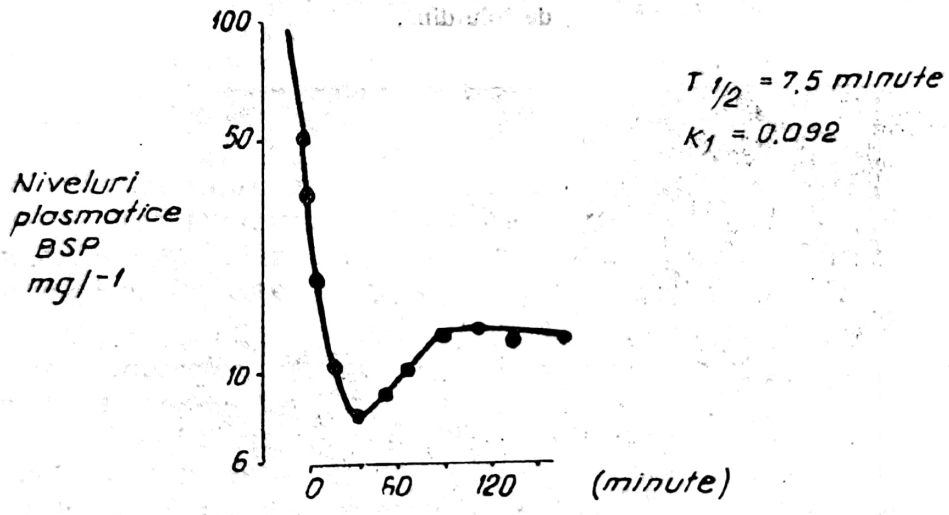


Fig. 111 — Curbă de clearance plasmatic al BSP tipică la un bolnav cu sindrom Dubin-Johnson. O creştere secundară a nivelurilor BSP apare la 45 min. după injectarea intravenoasă a colorantului (După Erlinger şi colab.).

hepatice prezintă variaţii la diferiţii pacienţi cu sindrom Dubin-Johnson. S-a observat că pigmentul dispare tranzitoriu din ficat în timpul şi imediat după o hepatită acută virală. Microscopia electronică, pe lîngă prezenţa granulaţiilor pigmentare în lizozomi, evidenţiază alterări nespecifice ale mitocondriilor. La nivelul acestora s-a descoperit un deficit al superoxid-dismutazei (Peter T. J. şi colab., 1978).

Transportul anionilor organici. În sindromul Dubin-Johnson dispariţia plasmatică iniţială a bilirubinei, a BSP, a dibromsulfaleinei (DBSP), a verdelui de indocianină (VIC) şi a ^{125}I roz bengalului după administrare i.v. este

de obicei normală, deşi concentraţia plasmatică a BSP la 45 min. poate fi normală sau prezintă o uşoară retenţie (7—10%). Cu semnificaţie diagnostică este faptul că la aproximativ 90% din pacienţi concentraţia plasmatică a BSP este mai crescută după 90 min. de la administrarea i.v. decît după 45 min. (fig. 111). Această creştere tardivă a BSP în sînge se datoreşte refluxului de BSP conjugat din hepatocite în circulaţie. Această retenţie secundară nu este observată după administrarea i.v. a altor anioni organici cum sînt DBSP, VIC, ^{125}I roz bengal, care nu sînt conjugaţi înaintea excreţiei de către hepatocit. O creştere secundară similară a fost descrisă după administrarea i.v. de bilirubină neconjugată. Administrarea de BSP conjugat (GSH-BSP) la 2 pacienţi cu sindrom Dubin-Johnson a determinat o întîrziere marcată a dispariţiei plasmatice, fără apariţia unei creşteri secundare. Deşi creşterea secundară a BSP plasmatic este caracteristică în sindromul Dubin-Johnson, aceasta nu este definitorie pentru diagnostic, apărînd şi în alte afecţiuni hepatobiliare.

Studii prin perfuzie constantă i.v. cu BSP evidenţiază faptul că transportul maxim (Tm) este egal cu 0 (zero), iar capacitatea de stocare hepatică relativă (S) este normală. Studii similare ale transportului BSP au fost efectuate la părinţii şi copiii normali fenotipic (ex. purtători) ai pacienţilor cu sindrom Dubin-Johnson şi au fost normale.

Transmiterea genetică a bolii şi excreţia urinară de coproporfirine. Natura familială a sindromului Dubin-Johnson a fost notată în descrierea iniţială, dar modul de transmitere rămăsese neclar. Cercetările efectuate erau incapabile să depisteze purtătorii pentru acest sindrom, chiar prin studii efectuate prin perfuzii i.v. de BSP. În 1967, Koskelo şi colab. au observat că excreţia urinară de coproporfirină I este crescută mai mult la pacienţii cu sindrom Dubin-Johnson decît la bolnavii cu alte afecţiuni hepatobiliare. Aceste rezultate au fost confirmate în Israel, S.U.A. şi Japonia. Coproporfirinele există sub două forme izomerice, coproporfirina I şi coproporfirina III. Porfirinele izomer III sînt precursorii hemului, în timp ce porfirinele izomer I sînt produse metabolice fără funcţie cunoscută şi sînt excretate în urină şi bilă. Izomerii coproporfirinelor I şi III sînt decelaţi în mod normal în urină; 75% din coproporfirinele urinare totale sînt reprezentate de coproporfirina III. În sindromul Dubin-Johnson excreţia urinară totală de coproporfirine este normală, dar peste 80% din corproporfirine sînt reprezentate de coproporfirina I. Excreţia urinară de coproporifirine a fost determinată la rudele (normale din punct de vedere fenotipic) pacienţilor cu sindrom Dubin-Johnson (fig. 112).

La heterozigoţi (ex. părinţii şi copiii neafectaţi ai pacienţilor cu sindrom Dubin-Johnson) s-a demonstrat că excreţia urinară totală de coproporfirine este redusă la 40%, comparativ cu subiecţii normali de control; aceasta se datoreşte unei reduceri cu 50% a excreţiei coproporfirinei III. Proporţia coproporfirinei I în urină a fost găsită intermediară între rezultatele obţinute la subiecţii de control şi pacienţii cu sindrom Dubin-Johnson. Analiza datelor obţinute din aceste studii a evidenţiat că în raport cu excreţia urinară de coproporfirine, sindromul Dubin-Johnson este transmis după modul autosomal recesiv. Un mod similar de transmitere a fost determinat printr-un studiu al BSP şi al metabolismului bilirubinei la 173 gemeni a 44 pacienţi cu sindrom Dubin-Johnson. În nici o altă afecţiune hepatobiliară şi nici în porfirie nu a

Scanned with OKEN Scanner

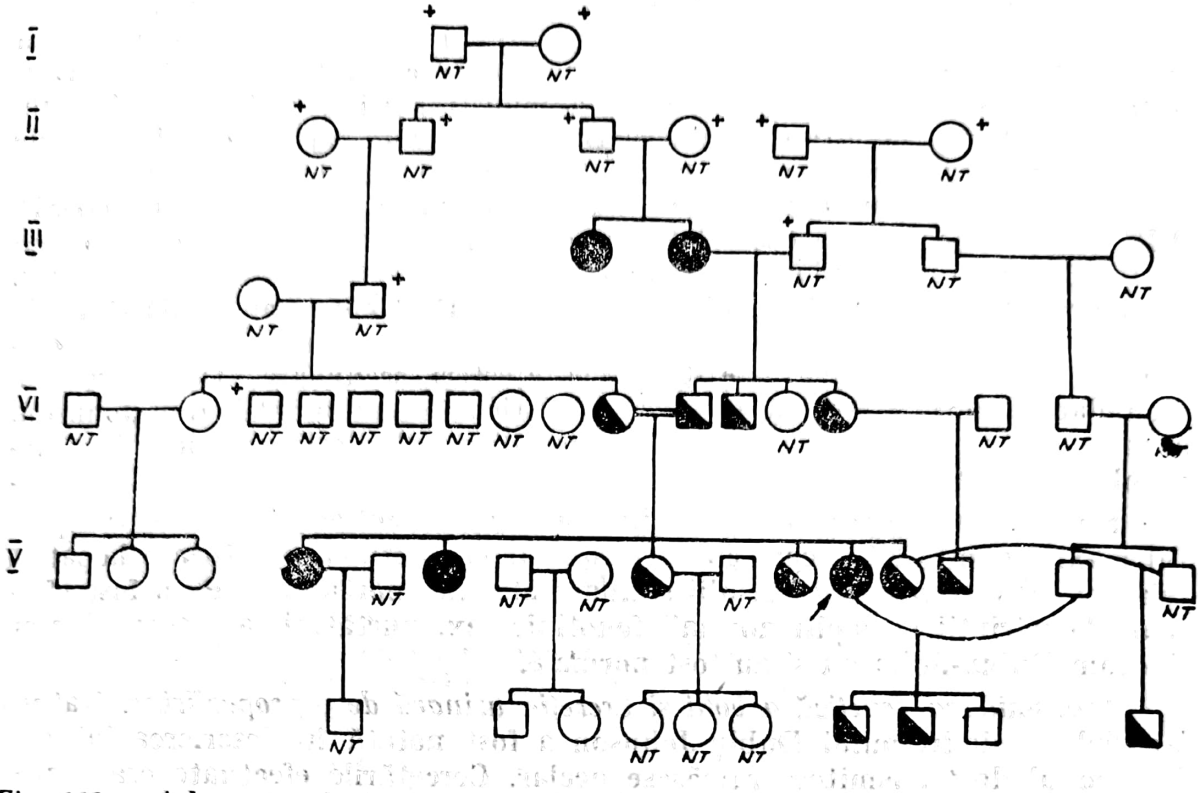


Fig. 112 — Arbore genealogic *(pedigree)* al unei familii la care consanguinitatea a avut drept rezultat apariţia a 3 copii cu sindrom Dubin-Johnson (a V-a generaţie). Coloraţia integrală simbolizează indivizii cu sindrom Dubin-Johnson. Coloraţia parţială indică indivizii fenotipic normali cu excreţie urinară de coproporfirină în intervalul caracteristic pentru heterozigoţi. Absenţa coloraţiei reprezintă indivizii fenotipic normali, cu excreţie urinară normală de coproporfirine. NT înseamnă că indivizii respectivi nu au fost testaţi. În această familie, defectul genetic a fost detectat la 4 generaţii (după Wolkoff şi colab.).

mai fost descrisă o situaţie similară cu cea din sindromul Dubin-Johnson caracterizat prin excreţie urinară totală de coproporfirine normale, dar cu coproporfirina I peste 80% din total.

În prezenţa unui istoric clar şi examen fizic concludent excreţia urinară de coproporfirine apare cu valoare de diagnostic în sindromul Dubin-Johnson.

Excreţia urinară de coproporfirine s-a dovedit utilă în diagnosticul sindromului Dubin-Johnson şi la nou-născut. Deşi nou-născuţii au în mod normal un conţinut urinar crescut de coproporfirină I, comparativ cu adulţii, nivelurile de coproporfirină I nu sînt aşa crescute ca în sindromul Dubin-Johnson.

Patogeneza excreţiei urinare anormale de coproporfirine în sindromul Dubin-Johnson, ca şi relaţia ei cu hiperbilirubinemia conjugată este necunoscută.

Coproporfirinele sînt, de asemenea, prezente şi în bilă ; în bilă izomerul I constituie aproximativ 65% din total. În mod normal excreţia biliară zilnică totală de coproporfirine este de aproximativ 3 ori mai mare decît excreţia urinară zilnică. În cele mai multe afecţiuni hepatobiliare, inclusiv colestaza hepatobiliară, nivelele de coproporfirine sînt crescute în urină. În aceste afecţiuni, excreţia urinară totală de coproporfirine este crescută şi proporţia izomerului I în urină este sub 65%. Sindromul Dubin-Johnson este unic în ceea

ce privește faptul că coproporfirinele urinare totale sînt normale, dar proporția izomerului I este peste 80%. Nu pare probabil ca modelul anormal al izomerilor coproporfirinei observat în sindromul Dubin-Johnson să fie rezultatul excreției biliare reduse; se consideră că este vorba de alterarea biosintezei hepatice a porfirinei (fig. 113).

Sinteza redusă de coproporfirină III pare rezultatul activității scăzute a uroporfirin III cosintetazei hepatice. Activitatea enzimatică determinată în eritrocite și în ficatul a 4 bolnavi cu sindrom Dubin-Johnson nu diferă de aspectul normal. După încărcare cu acid Δ-aminolevulinic pe cale endovenoasă, conținutul de coproporfirină III din urină și bilă se modifică foarte puțin la pacienții cu sindrom Dubin-Johnson, în comparație cu rezultatele obținute la subiecții de control. Pentru elucidarea mecanismului excreției anormale a coproporfirinelor și a relației dintre anomaliile porfirinei cu hiperbilirubinemia conjugată, anomalii caracteristice sindromului Dubin-Johnson, sînt necesare studii ulterioare asupra biosintezei porfirinei.

Oaia mutantă Corriedale. În 1965 Cornelius și colab. au descris o linie mutantă de oi Corriedale la care se observă fotosensibilitate, hiperbilirubinemie conjugată moderată, pigmentație hepatică și excreție biliară redusă de bilirubină conjugată, BSP, VIC, phylloerythrine, acid iodopanoic și roz bengal marcat. Excreția de taurocolat este normală și perfuzia de taurocolat nu crește excreția biliară a BSP. Excreția biliară a cationului organic procainamid ethobromid este normală la oaia mutantă, așa cum este și excreția renală de PAH. O serie de studii sugerează că granulele de pigment din hepatocite sînt înrudite cu melanina. Fotosensibilitatea manifestată de oaia Corriedale rezultă dintr-o retenție de phylloerythrine. Anomalia este transmisă autosomal recesiv și defectul de excreție a anionului organic la oaia mutantă nu se poate diferenția din punct de vedere morfologic și funcțional de cel din sindromul Dubin-Johnson la om. Rămîne să se demonstreze dacă aceste două anomalii reprezintă tulburări metabolice similare.

Evoluția sindromului Dubin-Johnson se caracterizează prin cronicitate și toleranță excelentă.

Tratamentul nu este necesar. Este totuși preferabil ca la adolescentele cu sindrom Dubin-Johnson să se contraindice contraceptivele, datorită faptului că aceste droguri intră în competiție cu secreția hepatocitară a anionilor organici.

13.11.2. SINDROMUL ROTOR

În 1948 Rotor, Manahan și Florentin au descris la cîțiva membri a două familii din Filipine o hiperbilirubinemie cronică predominant conjugată. Sindromul Rotor constituie o entitate similară în multe privințe sindromului Dubin-Johnson, exceptînd depunerea de pigment în hepatocite, care în sindromul Rotor lipsește.

Manifestările clinice sînt similare sindromului Dubin-Johnson, exceptînd durerile în hipocondrul drept.

Biologic se constată hiperbilirubinemie predominant conjugată (sub 10 mg/dl) și variabilă în evoluție. Valorile fosfatazei alcaline serice și a colesterolului sînt normale.

Scanned with OKEN Scanner

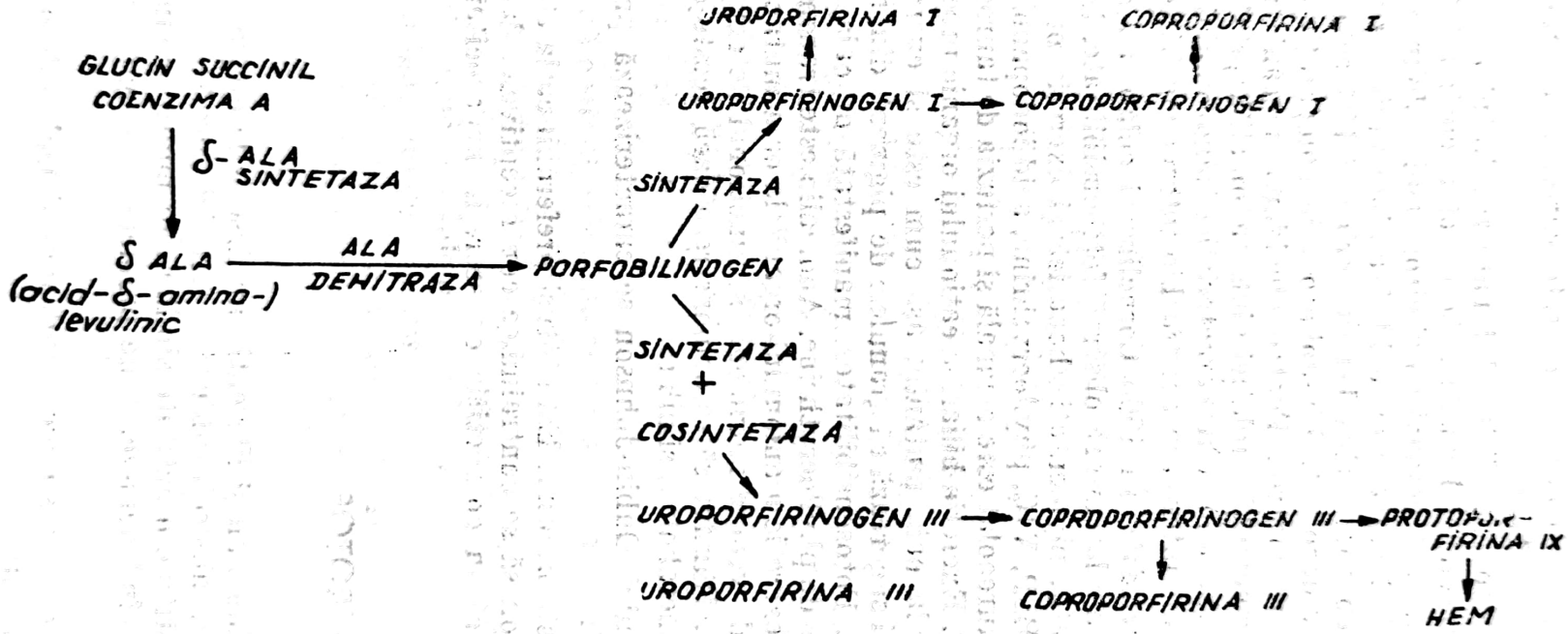


Fig. 113 — Căile de biosinteză a porfirinelor. Acidul δ-amino-levulinic (δ-ALA) se condensează pentru a forma porfobilinogenul. În prezența uroporfirinogen sintetazei, porfobilinogenul formează izomerul I al porfirinelor, care sînt produse excretorii fără funcție cunoscută. În prezența și a uroporfirinogen cosintetazei, porfobilinogenul formează izomerul III al porfirinelor, care constituie precursorii hemului (după Wolkoff și colab.).

Scanned with OKEN Scanner

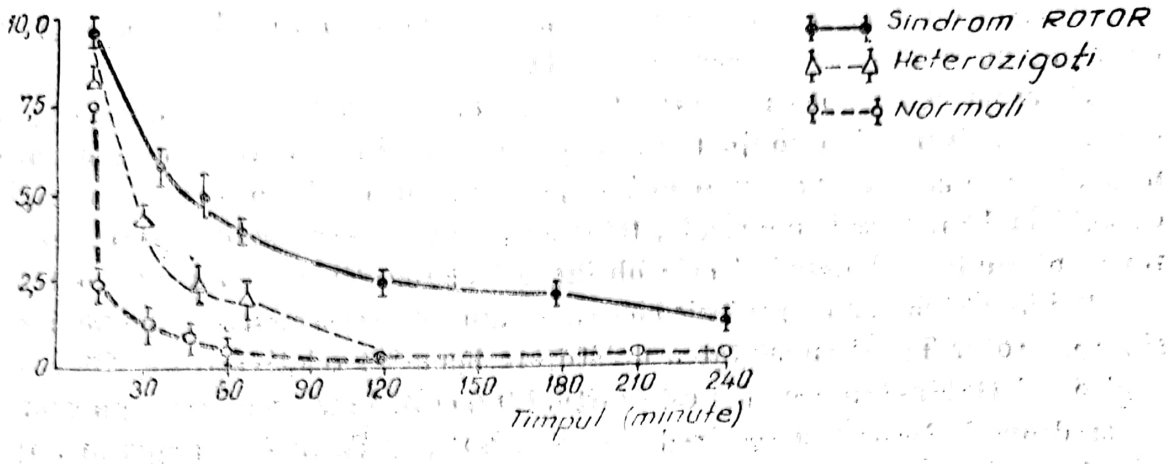


Fig. 114 — Curbele de dispariție plasmatică (clearance) a BSP după injectarea intravenoasă a 5 mg/kg/doză la 11 bolnavi cu sindrom Rotor, 11 rude de gradul I normale fenotipic, definite ca heterozigoți pentru acest sindrom pe baza eliminării urinare de coproporfirină și 6 indivizi normali (martori). Nu există creștere secundară a nivelurilor plasmatice de BSP și nu se găsește BSP conjugată în plasmă (după Wolpert și colab.).

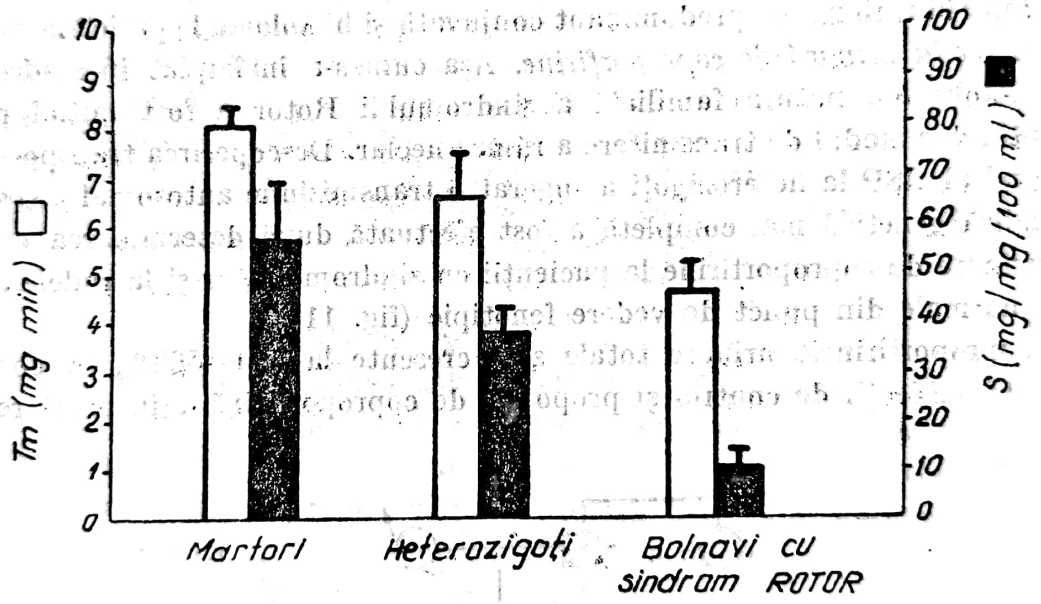


Fig. 115 — Capacitatea de stocare hepatică relativă (S) și transportul maxim (Tm) pentru BSP la 6 bolnavi cu sindrom Rotor, 5 heterozigoți fenotipic normali și 6 martori sănătoși (după Wolpert și colab.).

Excreția anionilor organici. Colecistografia pe cale orală permite opacifierea veziculei biliare ; în acest mod sindromul Rotor se diferențiază de sindromul Dubin-Johnson, în care vizualizarea veziculei biliare nu este prezentă. Retenția plasmatică a BSP la 45 min. după injectarea i.v. a 5 mg/kg/doză este constantă și depășește invariabil 25%, spre deosebire de sindromul Dubin-Johnson în care retenția colorantului este inconstantă și rar depășește 15%. În sindromul Dubin-Johnson nivelul plasmatic al BSP este mai crescut la 90 min. după administrarea i.v. de BSP, decît la 45 min., datorită refluxului BSP conjugat în ficat (fig. 114).

Această creştere secundară a BSP nu apare în sindromul Rotor şi BSP conjugat nu se găseşte în plasmă (fig. 114).

De asemenea, se observă o retenţie marcată plasmatică după administrarea i.v. a bilirubinei neconjugate şi a verdelui de indociarină. Heterozigoţii normali din punct de vedere fenotipic pentru sindromul Rotor au o retenţie de BSP la 45 min uşor anormală, retenţie care este intermediară între rezultatele obţinute la bolnavi şi cele obţinute la subiecţii normali de control.

Utilizînd tehnica de perfuzie constantă, au fost determinate la bolnavii cu sindrom rotor Tm şi capacitatea de stocare hepatică relativă (S) a BSP. În sindromul Dubin-Johnson Tm este virtual 0 (zero), în timp ce S este normal. În sindromul Rotor S a fost redus la 75—90% şi Tm a fost redus la 50% (fig. 115). Determinarea Tm şi a S la heterozigoţii normali din punct de vedere fenotipic evidenţiază rezultate intermediare între acelea ale pacienţilor cu sindrom Rotor şi subiecţii de control.

Reducerea modestă a Tm, însoţită de reducerea mai mare a S, este similară în „boala hepatică de tezaurizare" o anomalie familială manifestată prin hiperbilirubinemie predominant conjugată şi histologie hepatică normală.

Excreţia urinară de coproporfirine. Aşa cum s-a întîmplat în sindromul Dubin-Johnson, natura familială a sindromului Rotor a fost iniţial recunoscută, dar modul de transmitere a rămas neclar. Descoperirea transportului anormal al BSP la heterozigoţi a sugerat o transmisiune autosomal recesivă. O analiză genetică mai completă a fost efectuată după determinarea excreţiei urinare de coproporfirine la pacienţii cu sindrom Rotor şi la rudele acestora, normale din punct de vedere fenotipic (fig. 116).

Coproporfirinele urinare totale sînt crescute la 250—500% în comparaţie cu subiecţii de control şi proporţia de coproporfirină I în urină repre-

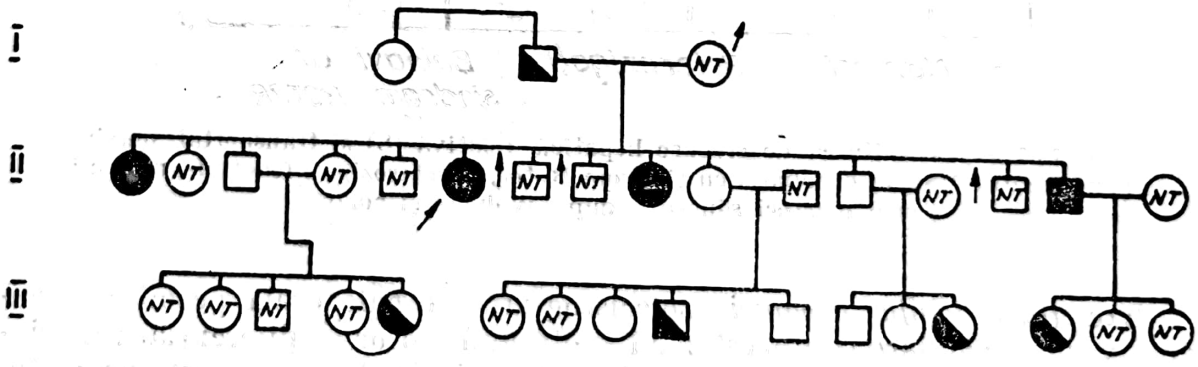


Fig. 116 — Arborele genealogic (pedigree) al unei familii filipineze descrise princeps de Rotor în 1948. Coloraţia integrală a simbolurilor indică indivizii cu sindrom Rotor. Simbolurile parţial colorate indică indivizii fenotipic normali, cu excreţie urinară de coproporfirine în intervalul caracteristic pentru heterozigoţi. Simbolurile necolorate reprezintă indivizii fenotipic normali, cu excreţii urinare de coproporfirine normale. NT indică persoanele care nu au fost testate (după Wolkoff şi colab.).

Scanned with OKEN Scanner

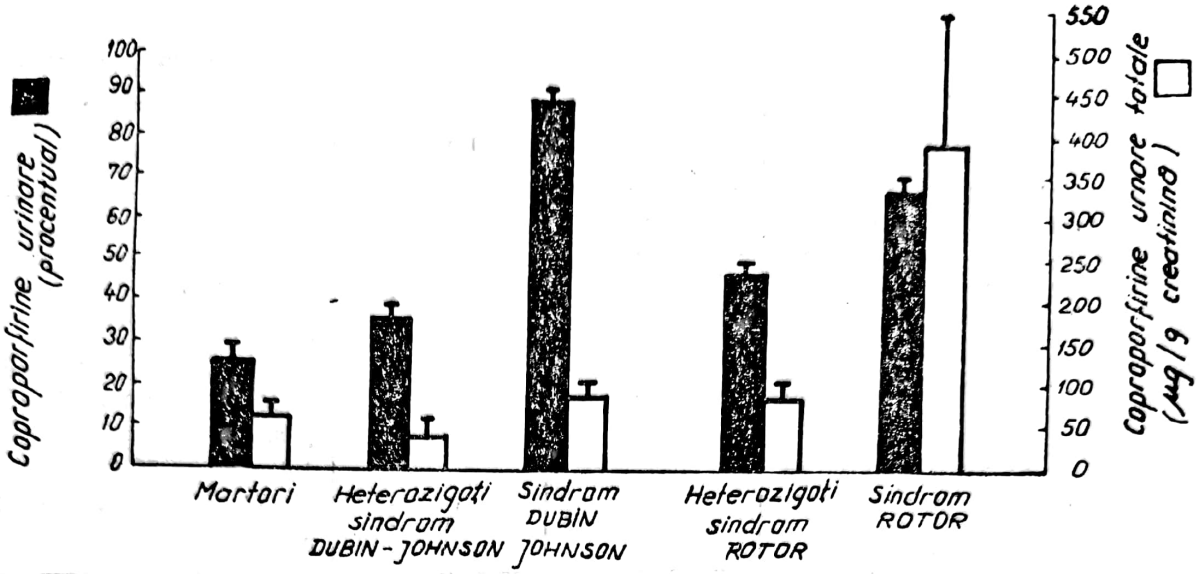


Fig. 117 — Excreția urinară a coproporfirinelor în sindroamele Dubin-Johnson și Rotor. Coloanele hașurate reprezintă procentajul coproporfirinelor totale urinare excretate sub formă de coproporfirină I. Coloanele nehașurate reprezintă excreția urinară totală de coproporfirine. Coloanele verticale reprezintă 1 SEM. Excreția urinară totală de coproporfirine este normală în sindromul Dubin-Johnson cu o proporție marcat crescută a coproporfirinei I (>80%). Ambele sînt crescute în sindromul Rotor și — în funcție de excreția coproporfirinei urinare — cele două afecțiuni sînt distincte. Rezultatele la heterozigoții pentru cele două sindroame se află în intervalul valorilor intermediare între acelea ale indivizilor normali martori și acelea ale indivizilor care prezintă boala (după Berk și colab.).

zintă aproximativ 65% din total. Aceste rezultate sînt similare cu acelea observate în multe alte boli hepatobiliare. Heterozigoții, normali din punct de vedere fenotipic, au un model de excreție a coproporfirinelor intermediare între acelea ale subiecților de control și pacienților cu sindrom Rotor. Analiza statistică evidențiază că ținînd seama de excreția urinară a coproporfirinelor, sindromul Rotor este transmis ca o caracteristică autosomal recesivă și este distinct de sindromul Dubin-Johnson (fig. 117).

Anomalia coproporfirinelor urinare în sindromul Rotor — spre deosebire de aceea din sindromul Dubin-Johnson — este mai probabil determinată de o excreție biliară redusă a coproporfirinelor, cu o creștere concomitentă a filtrării și excreției prin rinichi. Natura acestei anomalii de transport a anionilor organici în sindromul Rotor este necunoscută.

Ca și sindromul Dubin-Johnson sindromul Rotor nu necesită tratament.

13.11.3. COLESTAZE GENOTIPICE RECURENTE ȘI/SAU PERSISTENTE

Entitățile descrise în acest cadru și principalele lor caracteristici sînt redate în tabelul 28.

Scanned with OKEN Scanner

Forma	Transmisia	Mecanismul	Debut	Clinic
Colestaza recurentă familială Summerskill și Walshe	Recesiv autosomal	Anomalie de sinteză a acizilor biliari (?)	Sub 1 an (12%) Sub 20 ani (80%)	Pusee de colestază (icter, prurit, urini hipercrome, scaune acolice) Hepatomegalie (2/3 din cazuri) Sindrom hemoragic prin deficit de vitamina K (în puseele prelungite) Între pusee remisiuni complete durînd uneori ani
Colestaza familială cirogenă Byler	Recesiv autosomal	Anomalie de sinteză sau eliminare a acizilor biliari (?)	Constant sub 1 an	Icter fluctuant care însă nu dispare complet, prurit, scaune acolice, urini hipercrome, sindrom de malabsorbție ± retard statural și psihic, ataxie cerebeloasă, exoftalmie ș.a. După ani de evoluție (peste 8 ani) apare ciroza. Supraviețuire: 20—25 de ani
Colestaza familială recurentă cu limfedem, Aagenaes	Recesiv autosomal	Necunoscut	Din prima lună de viață	Inițial (1 — 5 ani): colestază cu hepatomegalie și sindrom de malabsorbție (anemie, distrofie, rahitism, hemoragii). După 5—6 ani: edeme limfatice ale membrelor inferioare (limfografic: hipoplazia vaselor limfatice) și dispariția colestazei

recurente şi/sau persistente

Biologic	Histopatologic	Tratament
Colestaza „pură“ : bilirubinemie totală crescută (în medie 80 mg/l), cu fracţiune conjugată de 45—80% din valoarea totală Fosfataze alcaline serice crescute. Colalemie crescută. În rest, explorare funcţională hepatică normal	Colestază intralobulară, cu discret infiltrat inflamator portal + fibroză Anomaliile dispar în perioadele de remisiune	Colestiramină (0,25 g/kg/zi) Corticoterapie (tratamentul este necesar numai în puseul evolutiv)
Hiperbilirubinemie mixtă, hipercolalemie, fosfataze alcaline crescute În rest, explorarea funcţională hepatică normală (pînă la constituirea cirozei)	Înaintea apariţiei cirozei se constată : colestază intralobulară cu discret infiltrat inflamator şi fibroză portală	Trigliceride cu lanţ mediu Colestiramină Fenobarbital Corticoterapie Drenaj biliar prin colecistotomie Transplant hepatic
Sindrom biologic de colestază	Colestază intralobulară Celule gigante Fibroză portală	Colestiramină Trigliceride cu lanţ mediu Fenobarbital Vitamine (D, K)

Scanned with OKEN Scanner

14. Anomalii structurale genetice sau familiale ale ficatului şi căilor biliare însoţite de icter cu bilirubină conjugată

14.1. FIBROZA HEPATICĂ CONGENITALĂ (BOALA FIBROCHISTICĂ HEPATICĂ, FIBROADENOMATOZA BILIARĂ, FIBROANGIOMATOZA BILIARĂ)

Fără a fi excepţională, boala este totuşi rară, afectează în egală măsură ambele sexe şi are caracter ereditar (transmisie autosomal recesivă). Elementul definitor al bolii este de ordin histopatologic şi constă în prezenţa unei fibroze neinflamatorii însoţită de proliferare biliară la nivelul spaţiilor porte, hepatice, cu arhitectonică lobulară păstrată. Exceptînd formele latente (rare), boala se traduce clinic în principal prin semne de hipertensiune portală şi/sau fenomene angiocolitice.

Întrucît asocierea leziunilor renale de tipul bolii polichistice infantile* este foarte frecventă, se ridică probleme nosologice încă controversate în literatură, dacă cele două afecţiuni (fibroza hepatică congenitală şi boala polichistică infantilă hepatorenală) constituie entităţi diferite sau forme clinice diferite ale aceleiaşi boli. Ipoteza unicistă se sprijină deja pe un număr de argumente puternice (transmisie ereditară comună, leziuni hepatice identice, coexistenţa în aceeaşi familie a ambelor forme de boală, existenţa cazurilor de boală polichistică infantilă în care supravieţuirea îndelungată a permis dezvoltarea în evoluţie a unui tablou tipic de fibroză hepatică congenitală).

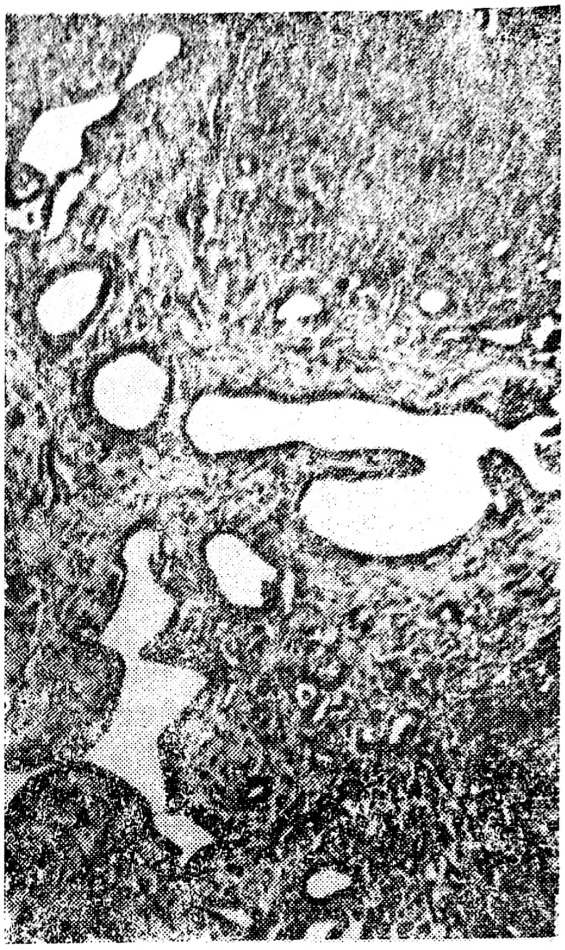
În limbajul clinic curent, cele două noţiuni continuă să fie totuşi utilizate separat. Astfel, noţiunea de boală polichistică infantilă hepatorenală desemnează cazurile în care debutul are loc la vîrsta de sugar, tabloul clinic este dominat de afectarea renală iar evoluţia este frecvent fatală. Noţiunea de fibroză hepatică congenitală desemnează dimpotrivă, cazurile în care debutul are loc tardiv (copil, adult), tabloul este dominat de semnele de afectare hepatică, semnele de afectare renală fiind de cele mai multe ori absente, iar supravieţuirea de regulă îndelungată (fig. 118, 119).

---

* Boala polichistică infantilă hepatorenală ; sindrom Potter tip I ; forma hamartomatoasă de rinichi polichistic ; rinichiul spongios (după Ellin Lieberman, 1976).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 118 — Fibroză hepatică congenitală. Tricrom Masson × 50. Fibroză densă cu limite nete. Numeroase căi biliare, de talie variată, dismorfice, căptușite de un epiteliu pluristratificat. Lumenul căilor biliare este dilatat și neregulat.



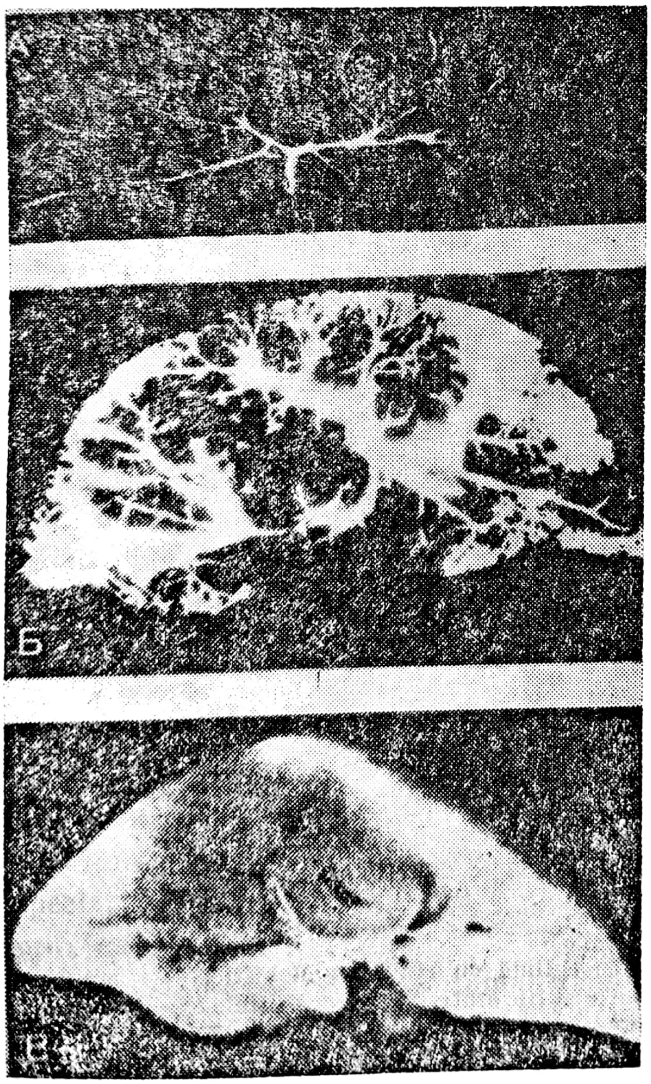


Fig. 119 — Opacifierea postmortem a căilor biliare intrahepatice.
Sus: ficat normal.
La mijloc: fibroză hepatică congenitală.
Jos: hipoplazie ductulară.

Leziuni anatomopatologice. a) La *nivel hepatic* se regăsesc leziuni esențiale. Ficatul este mare, neted, ferm și pare acoperit de o fină rețea albicioasă de aspect mătăsos (urmare a fibrozei interlobulare ce transpare prin capsulă).

Colecistul poate fi voluminos, iar coledocul dilatat. Leziunile microscopice sînt difuze și interesează exclusiv spațiile porte, constînd în fibroză cu caracter neinflamator (fac excepție cazurile cu angiocolită) și proliferarea canaliculelor biliare portale.

Benzile de fibroză lărgesc și unesc între ele spațiile porte, înconjurînd lobulii hepatici pe care nu-i invadează (respectarea strictă a limitantei lobulare periferice). Hepatocitele au aspect normal, nu există colestază intralobulară, nu există lobuli de neoformație (elemente distinctive importante față de cirozele hepatice), arhitectonice lobulară hepatică fiind conservată (fig. 120, 121). În sînul acestei fibroze portale, se constată o proliferare de grad variabil a canaliculelor biliare (fibroangiomatoză biliară). Vasele biliare proliferate sînt dilatate, au în secțiune forme rotund-ovalare sau alungite, peretele fiind căptușit cu un epiteliu cubic, cilindric sau mai rar pluristratificat. Lumenul acestor vase poate fi optic vid, sau poate conține bilă sau trombi biliari.

Ramurile venei porte sînt rarefiate și colabate în masa de fibroză portală fapt ce explică apariția sindromului de hipertensiune portală (presinusoidală), în timp ce arteriolele din spațiul port au aspect normal.

b) *Leziunile extrahepatice* cele mai importante se localizează la nivel renal, fiind practic constante (în literatură se cunosc doar aproximativ 50 de cazuri cu leziuni exclusiv hepatice).

• Cel mai frecvent tip lezional îmbracă aspectul *bolii polichistice infantile.* Rinichii apar moderat măriți de volum, au formă normală, evidențiind pe

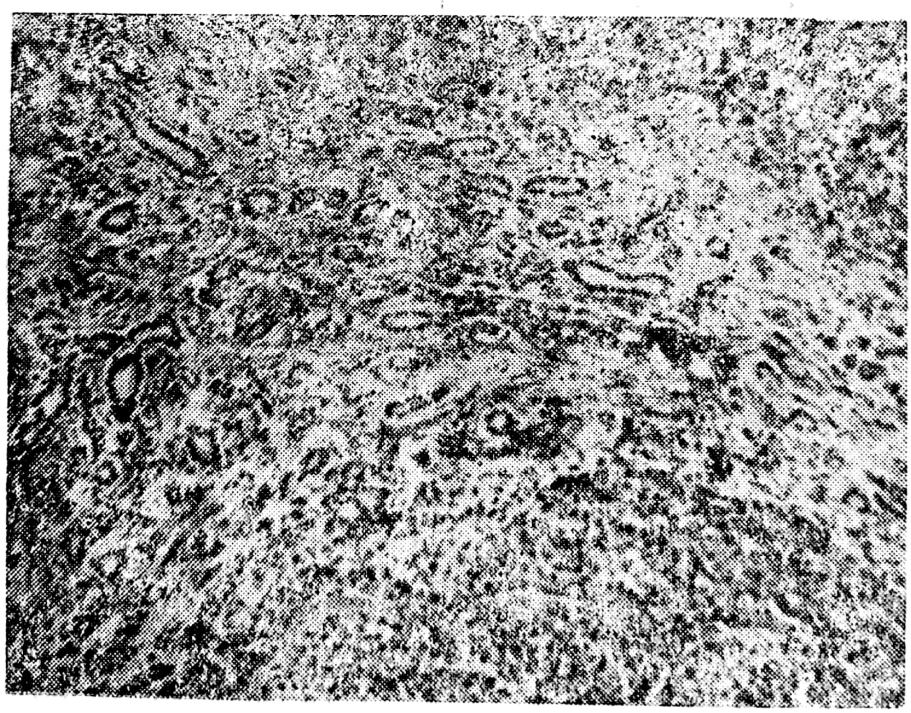


Fig. 120 — Fibroză hepatică congenitală cu rinichi polichistic. HE × 100. În spațiile porte lărgite și fibrozate, fără reacție inflamatorie, se evidențiază proliferarea canaliculelor biliare. Delimitare netă a spațiilor porte fibroase față de parenchimul hepatic.

Scanned with OKEN Scanner

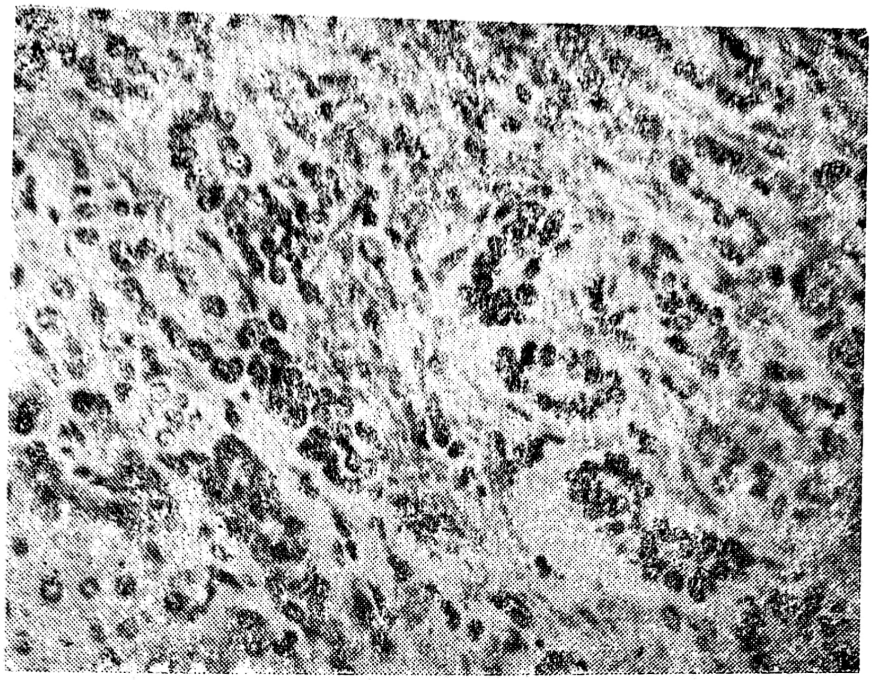


Fig. 121 — Fibroză hepatică congenitală (detaliu la imaginea precedentă). HE × 200.

secțiune un aspect buretos („rinichi spongios"), ca urmare a prezenței unor chiste cu diametre care la sugar variază între cîțiva mm pînă la maximum 1 cm (fără a depăși la vîrste mai mari 2 cm) și care sînt difuz distribuite în medulara și corticala renală.

La microscopul optic se constată ectazii ale tubilor colectori (ectazii precaliceale), ectazii tubulare corticale și chiar glomerulare. Unii dintre nefroni sînt atrofici iar interstițiul renal prezintă variate grade de fibroză. Transformarea chistică nu depășește uneori 10% din totalitatea nefronilor, fapt ce explică absența manifestărilor renale (cel mai frecvent), sau apariția lor tardivă, într-un moment cînd semnele de afectare hepatică (în principal sindromul de hipertensiune portală) este deja manifest. Aceasta, spre deosebire de boala polichistică infantilă hepatorenală, în care semnele de insuficiență renală debutează precoce (sugar), antrenează hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă și infecții pulmonare frecvente, cu evoluție deseori fatală.

• *Boala polichistică de tip adult* (sindrom Potter tip III după E. Lieberman), asociază în 1/3 din cazuri o fibroză hepatică congenitală, în care leziunile elementare deși identice (fibroză portală, proliferare biliară) sînt neregulat distribuite, interesînd predominant lobul stîng hepatic. Leziunile cele mai importante interesează însă rinichiul și constau în prezența de chisturi în special corticale, avînd ca structuri de origine capsula Bowman, tubii contorți proximali și ansele Henle.

Boala se transmite autosomal dominant, debutează de obicei la adult și are evoluție spre uremie. În formele cu debut în copilărie, elementul revelator este reprezentat de obicei de hepatomegalie.

Scanned with OKEN Scanner

• *Displazia familială Ivemark* asociază fibroză hepatică. displazie renală (tubi colectori primitivi) cu fibroză interstițială și prezența de chisturi și leziuni de fibroză în pancreas. Boala evoluează rapid spre insuficiență renală în primul an de viață.

• *Sindromul Meckel* asociază fibroză hepatică congenitală, chisturi renale, meningoencefalocel sau anencefalie, palatoskizis, polidactilie, anomalii oculare, genitale etc., evoluția fiind de obicei fatală încă din perioada de nou-născut.

• În formele de *fibroză hepatică congenitală asociate cu neofronoftizie* (boala chistică a medularei renale), rinichii sînt mici, cu corticala atrofică, prezintă hialinizare glomerulară cu marcată fibroză interstițială periglomerulară și prezența de chisturi situate la joncțiunea cortico-medulară, avînd ca structuri de origine tubii renali. Boala se transmite autosomal recesiv, debutează precoce cu semne de insuficiență renală. În absența dializei sau transplantului renal evoluția este fatală într-un interval de timp variabil, maximum în al 2-lea deceniu de viață. În cîteva cazuri descrise de Boichis și colab. (1973), leziunilor anterior descrise li s-au asociat retard psihic, degenerescență tapetoretiniană și anomalii osoase.

• În alte cîteva cazuri descrise de Dobrin și colab. (1977) fibroza hepatică congenitală realizează un tablou clinicobiologic particular, tradus prin ficat relativ mic, semne moderate de hipertensiune portală și prezența sindroamelor de retenție biliară și insuficiență hepatocelulară. Leziunile renale asociate constau într-o glomerulonefrită membranoproliferativă, normocomplementică, cu depozite mezangiale și subendoteliale de IgG, IgM, C_3, C_{1q} și fibrinogen. La acestea se adaugă o dermatoză papuloscuamoasă și poliserozită (pleurezie, pericardită, artrită).

Tablou clinic. Manifestările clinice din fibroza hepatică congenitală realizează în esență următoarele patru forme clinice de boală : forme cu tablou de hepatită „neonatală", forme cu sindrom de hipertensiune portală, forme angiocolitice (asociate uneori precedentei) și forme latente (forme cu hepatosplenomegalie izolată, descoperite întîmplător).

Tabloul de hepatită „neonatală" din fibroza hepatică congenitală (Mowat) se traduce prin icter colestatic cu evoluție trenantă, hepatosplenomegalie, urini hipercrome și scaune acolice, debutul situîndu-se în general în primele 3 luni de viață.

Cele mai frecvente sînt însă formele cu sindrom de hipertensiune portală (exemplu : 55 de cazuri dintr-o serie de 60, comunicată de M. Pierson).

Tabloul clinic se traduce în acest caz prin hepatomegalie cu ficat neted și ferm, splenomegalie, distensie abdominală, uneori dureri abdominale (infarcte splenice) și mai ales hemoragie digestivă superioară (hematemeză, melenă), uneori masivă, potențial fatală.

Circulația colaterală este rareori prezentă, iar edemul și ascita sînt excepționale. Rar, rinichii sînt mari, palpabili. Deși vîrsta primei hemoragii digestive variază în limite foarte largi (6 luni pînă la 60 de ani), tabloul patent de hipertensiune portală se constituie de regulă după vîrsta de 5 ani, fiind excepțional revelator al hipertensiunii portale și se datorește rupturii varicelor esofagiene sau cardiotuberozitare. În absența hemoragiei digestive, sindromul de hipertensiune portală sugerat de prezența hepatosplenomegaliei sau semnelor de hipersplenism, va putea fi confirmat prin tranzit baritat sau fibrosco-

Scanned with OKEN Scanner

pie (prezența varicelor esofagiene) și/sau manometrie splenică practicată în cursul splenoportografiei transparietale, presiunile depășind în acest caz 25 cm H_2O.

Formele angiocolitice de boală sînt în general apanajul copilului mare și adultului, pot evolua izolat sau în asocierea sindromului de hipertensiune portală deja cunoscut (diagnosticul devenind în acest caz mult mai ușor) și se datoresc grefării de germeni enterici gramnegativi, la nivelul căilor biliare dilatate, prezentînd stază biliară și eventual litiază. Tabloul clinic asociază febră înaltă, frisoane, transpirații, dureri în hipocondrul drept cu caracter de colică biliară, hepatomegalie dură și dureroasă, distensie abdominală. Icterul este inconstant. Episoadele de angiocolită au tendință la recidivă, sînt uneori severe, potențial fatale, antibioterapia nepermițînd în toate cazurile sterilizarea bacteriologică a tractului biliar. Indiferent de forma clinică a bolii, în rare cazuri și de obicei după 10—15 ani de evoluție, pot apărea semnele de insuficiență renală, inițial tubulară (scăderea capacității de concentrare și acidifiere, pierderea renală de sare), apoi glomerulară (hiperazotemie, acidoză metabolică, scăderea clearance-urilor, hipertensiune arterială).

Explorări paraclinice și diagnostic pozitiv. Explorarea funcțională hepatică este în ansamblu normală (bilirubinemie, transaminaze, serinemie, timp de protrombină), constituind alături de prezența hepatomegaliei elemente ce pot orienta diagnosticul, prin eliminarea unei ciroze hepatice, sau unui obstacol portal prehepatic (ex.: cavernom de trunchi port). Singurele teste hepatice modificate sînt de obicei fosfatazele alcaline serice, 5'-nucleotidaza și retenția de BSP. Tranzitul baritat și fibroscopia confirmă sindromul de hipertensiune portală evidențiind prezența varicelor esofagiene. Splenoportografia transparietală permite obiectivarea hipertensiunii portale (manometrie), localizează obstacolul portal la nivel hepatic (prin excluderea unui obstacol prehepatic), evidențiază frecvent duplicația ramurilor intrahepatice ale venei porte, aspect neîntîlnit în alte situații (Alagille) și permite aprecierea calibrului căilor portale de derivație, în vederea șuntului chirurgical portosistemic. Colangiografia, colecistografia, ecotomografia și tomodensitometria evidențiază dilatația căilor biliare intrahepatice eventual și extrahepatice. Scintigrafia hepatosplenică arată captare normală cu ficat și splină mărite de volum.

Examenul urografic evidențiază anomalii în 60—70% din cazuri, constînd în rinichi mari, cu prezența de formațiuni chistice precaliceale bilaterale, eventual prezența unor striații opace paralele, iradiind de la nivelul uneia sau mai multor papile spre suprafața rinichiului.

Mai rar, se constată îngustarea și distorsionarea tijelor caliceale.

Argumentul decisiv al diagnosticului este însă furnizat de biopsia hepatică, care trebuie să fie chirurgicală sau să folosească un ac de tip Trucut (acele Menghini sînt inadecvate în acest caz). Odată confirmat aspectul lezional hepatic, excluderea unei eventuale bilharzioze (schistosomiază hepatică) va permite de regulă afirmarea diagnosticului de fibroză hepatică congenitală.

Tratament, evoluție, prognostic. Evoluția naturală a bolii implică riscuri considerabile: hemoragii digestive superioare repetitive, uneori masive, puseuri repetate de angiocolită, uneori cu evoluție gravă și greu de stăpînit prin antibiotice, iar într-un mic număr de cazuri, apariția după mai mulți ani de evoluție, a insuficienței renale cronice.

Scanned with OKEN Scanner

Principalul mijloc de tratament al sindromului de hipertensiune portală îl constituie șuntul chirurgical portosistemic (portocav, splenorenal) practicat după prealabilă angiografie selectivă a sistemului port sau splenoportografie. Momentul optim al intervenției este încă discutat. Intervenția practicată precoce pare logică, întrucît preîntîmpină hemoragiile digestive superioare.

În experiența unor autori, intervenția nu este lipsită de riscuri (alterarea testelor funcționale hepatice, reapariția sindromului de hipertensiune portală, accidente mortale operatorii), astfel încît aceasta trebuie rezervată exclusiv formelor de hemoragie digestivă. Dacă se decide practicarea concomitentă a splenectomiei se vor evalua riscurile implicite (infecții bacteriene severe, trombozarea șuntului sau a sistemului venos port). Explorarea instrumentală peroperatorie a căilor biliare este contraindicată (risc de infecții grave). Biopsia hepatică chirurgicală este recomandată sistematic.

Formele de boală de tip angiocolită sau colecistită necesită antibioterapie intensivă și uneori de durată, utilizînd de preferință antibiotice active pe germenii enterici gramnegativi sau ghidat după sensibilitatea germenului surprins în hemocultură. Se recomandă, în special în formele însoțite de limitarea funcției renale, controlul nivelelor serice de antibiotice, acestea fiind de obicei aminoglicozide, potențial toxice. Numai rezistența absolută la antibiotice autorizează derivația chirurgicală biliodigestivă cu ansă montată în „Y" (sfincterotomia este contraindicată).

În formele de boală în care tardiv apar semne de insuficiență renală, în afara mijloacelor de tratament convenționale, pot deveni necesare dializa cronică sau transplantul renal.

14.2. BOALA POLICHISTICĂ INFANTILĂ HEPATORENALĂ

Boala se transmite autosomal recesiv, spre deosebire de forma sinonimă a adultului, în care afectarea hepatică este de altfel rară. Leziunile anatomice interesează ficatul și mai rar rinichiul. Rinichii sînt mult măriți (pînă la de 10 ori volumul normal), păstrează forma normală, leziunile microscopice fiind identice celor descrise în fibroza hepatică congenitală.

Numai la copilul de vîrstă mare, chisturile ating dimensiuni suficient de mari pentru a deforma conturul renal sau aparatele pielocaliceale. Leziunile hepatice prezintă o considerabilă variabilitate de la caz la caz, în ceea ce privește gradul de extensie. Macroscopic ficatul este moderat mărit de volum, aspectul fiind normal. Microscopic, leziunile sînt de asemenea identice celor descrise în fibroza hepatică congenitală. Ele constau în fibroză portală și proliferare biliară, cu conservarea arhitectonicii lobulare hepatice. Și în acest caz, ramurile venei porte sînt rarefiate și colabate în masa de fibroză portală, fapt ce explică apariția în formele cu supraviețuire îndelungată, a hipertensiunii portale presinusoidale.

Tablou clinic. Boala debutează la naștere sau în primul an de viață, mai rar în prima sau a doua copilărie. În formele cu debut neonatal, nașterea este distocică prin mărirea considerabilă a volumului abdominal ca urmare a nefromegaliei (rinichi mari, palpabili). Se notează frecvent oligohidramnios și facies tip Potter. Formele cu debut în prima lună de viață se traduc prin

Scanned with OKEN Scanner

mărirea de volum a abdomenului, rinichi mari și palpabili bilateral, semne de insuficiență renală, insuficiență cardiacă congestivă, infecții respiratorii, oprirea creșterii ponderale, hipertensiune arterială, hepatosplenomegalie (tabelul 29).

TABELUL 29

Caracteristicile clinice ale bolii polichistice infantile, în funcție de vîrstă

La naștere	Prima lună	Primul an	În copilărie
Oligohidroamnios	Marcată distensie abdominală	Insuficiență renală	Splenomegalie
Facies Potter	Rinichi mari, palpabili bilateral	Stagnarea creșterii	Hipersplenism
	Insuficiență renală	Hepatosplenomegalie	Hemoragie digestivă superioară
	Hipertensiune arterială		
	Insuficiență cardiacă congestivă		
	Infecții respiratorii		

Moartea poate surveni prin insuficiență cardiacă sau bronhopneumonie. În formele care permit supraviețuirea, insuficiența cardiacă se ameliorează progresiv (putînd reapare în cursul infecțiilor respiratorii), astfel încît spre vîrsta de 2 ani, tratamentul tonicardiac poate fi oprit.

Cînd transformarea chistică renală este limitată, boala poate rămîne asimptomatică un interval variabil de timp. Formele cu debut în prima copilărie se traduc inițial prin poliurie și stagnarea creșterii. Semnele de insuficiență renală devin însă progresiv manifeste, stadiul de uremie terminală fiind atins între 5 și 10 ani de viață. În cazuri rare mărirea de volum renal și semnele de insuficiență renală sînt discrete, debutul aparent avînd loc în copilăria mare fie prin splenomegalie izolată, fie prin hemoragie digestivă superioară (ambele, secundare hipertensiunii portale).

Explorări biologice. În funcție de vîrsta de debut și momentul evolutiv al bolii, explorările biologice evidențiază hiperazotemie, anomalii hidroelectrolitice și acidobazice, precum și limitarea capacității funcționale renale, pe care le determină insuficiența renală. Hematologic, pot fi prezente semnele de hipersplenism. Explorarea funcțională hepatică este normală (uneori fosfatazele alcaline serice sînt crescute). Tranzitul baritat este util în evidențierea varicelor esofagiene. Examenul urografic evidențiază rinichi mari bilateral (vizibili și pe radiografia abdominală „simplă"), cu nefrogramă care poate persista ore sau zile, de aspect omogen, sau prezentînd striații opace ce iradiază de la nivelul papilelor spre periferia renală. Calicele sînt „amputate", scurtate, greu de distins. Uneori la nivelul papilelor renale se constată imagini chistice similare acelora din boala Cacchi și Ricci . Echotomografia renală devine utilă atunci cînd hiperazotemia contraindică urografia, permițînd excluderea unor chisturi renale mari, sau a unei nefropatii obstructive. În cazuri speciale pot fi necesare explorări suplimentare cum sînt puncția biopsie hepatică și renală, splenoportografia, aortografia etc.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. Mijloacele de tratament vizează obiective diferite în funcție de vîrstă. La sugar acestea se adresează tulburărilor hidroelectrolitice, acido-bazice și hiperazotemiei legate de insuficiența renală, hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace și infecțiilor pulmonare. La copilul preșcolar se recurge la mijloacele convenționale de tratament recomandate în insuficiența renală și hipertensiunea arterială, putînd considera în cele din urmă oportunitatea dializei cronice sau transplantului renal. La copilul mare și adult, la care riscurile sînt legate în special de hipertensiunea portală, devine indicat șuntul chirurgical portosistemic.

14.3. DILATAȚIA FOCALĂ A CĂILOR BILIARE INTRAHEPATICE

Boala este rară și se caracterizează prin dilatația neobstructivă a căilor biliare intrahepatice (parțială sau difuză), la care se poate asocia dilatația căilor biliare extrahepatice (canale hepatice primitive, drept și canal hepatic comun). Uneori la nivelul canalelor hepatice se dezvoltă diverticuli izolați sau asociați unui chist de coledoc. Boala poate evolua izolat (boala Caroli) sau în asocierea unei fibroze hepatice congenitale. Segmentele dilatate ale căilor biliare sînt frecvent sediul unei colangite. Parenchimul hepatic este normal, exceptînd fibroza și leziunile inflamatorii din jurul căilor biliare dilatate și infectate. Boala poate debuta la orice vîrstă. Tabloul clinic este dominat de semnele de colangită, febră, icter, dureri în hipocondrul drept (uneori legate și de litiaza biliară asociată). În evoluție se poate dezvolta o septicemie cu germeni gram-negativi cu punct de plecare la nivelul căilor biliare. Cînd boala se asociază unei fibroze hepatice congenitale, coexistă semne de hipertensiune portală.

Diagnosticul este precizat prin colangiografie intravenoasă sau ecotomografie, care evidențiază dilatarea căilor biliare.

Tratamentul vizează sterilizarea bacteriologică a căilor biliare prin antibiotice. Exceptînd formele cu litiază biliară asociată nu există indicație chirurgicală (majoritatea tehnicilor chirurgicale ca și colangiografia preoperatorie sau explorarea instrumentală a căilor biliare sînt urmate de colangite grave). Formele asociate cu fibroză hepatică congenitală pot beneficia de șuntul chirurgical portosistemic. Prognosticul este rezervat, în măsura în care antibioterapia nu controlează sistematic infecția biliară.

Scanned with OKEN Scanner

15. Afecţiuni ale căilor biliare însoţite de icter cu bilirubină conjugată

15.1. ATREZIA DE CĂI BILIARE EXTRAHEPATICE
(a se vedea cap. 2.3.1.)

15.2. CHISTUL DE COLEDOC
(a se vedea cap. 2.3.2. şi 4.2.3.)

15.3. ATREZIA CĂILOR BILIARE INTRALOBULARE (HIPOPLAZIA DUCTULARĂ)
(a se vedea cap. : 2.4.2, 4.3.1.1, 4.3.1.2)

15.4. LITIAZA BILIARĂ

Definiţie. Frecvenţă. Litiaza biliară este definită prin prezenţa de calculi în căile biliare. Este o afecţiune mai frecventă la copil decît se crede şi aceasta datorită faptului că sînt multe cazuri latente care scapă diagnosticului, iar o serie de cazuri nu sînt publicate. Pe sexe este mai rară la băieţi decît la fete.

Etiologie. Etiologia litiazei biliare este variată. Din punct de vedere etiologic această afecţiune se clasifică în :

I. *Litiază biliară secundară.* Reprezintă cca 1/2 din cazuri şi întîlnită în următoarele afecţiuni:

1. Anemii hemolitice constituţionale. Litiaza apare după 8—10 ani de la debutul afecţiunii cauzale ; este o litiază pigmentară, calculii fiind formaţi din bilirubinat de calciu. Anemiile hemolitice constituţionale însoţite de litiază sînt, în ordinea frecvenţei, următoarele :

- *Sferocitoza ereditară,* responsabilă de 13% din litiazele biliare (după o statistică a lui Battin şi colab.). Frecvenţa litiazei biliare în cursul acestei afecţiuni creşte cu vîrsta, fiind excepţională înaintea vîrstei de 10 ani.
- *Hemoglobinozele şi hemoglobinopatiile* dau 6% din cazurile de litiază biliară ; este vorba în special de talasemia majoră şi drepanocitoza homozigotă.
- *Enzimopatiile ereditare,* dintre care deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază şi deficitul de fosfohexoizomerază sînt întîlnite în 2% din cazurile de litiază biliară.

2. Anemii hemolitice cîştigate. Sînt, în mod excepţional, cauze de litiază biliară. S-a descris litiază biliară în hemoliza neonatală prin incompatibilitate fetomaternă şi în boala Wilson. În ultima afecţiune litiaza este rezultatul hemolizei şi cirozei, iar calculii fiind mai bogaţi în colesterol decît calculii din hemolizele constituţionale sau cîştigate. Boala Wilson reprezintă o cauză minoră de litiază biliară.

Scanned with OKEN Scanner

3. Anomaliile căilor biliare extrahepatice. În general malformative, sînt întîlnite în 11% din cazurile de litiază biliară. Aceste anomalii interesează în primul rînd cisticul și constituie un obstacol în calea evacuării bilei. Dintre anomaliile canalului cistic trebuie subliniate unele malformații intrinseci: diafragm incomplet al mucoasei, valvule anormale, anomalii ale valvulei spirale Heister, stenoze; sau cauze extrinseci, foarte rare: bride coledocoduodenale care cudează regiunea infundibulocistică și care sînt sechelele unor peritonite fetale, adenopatii, tumori. S-au descris cazuri de litiază biliară și în cisticite, obstrucții inflamatorii ale canalului cistic. Excepțional, pancreatitele sau tumorile pancreatice ar constitui cauze de litiază biliară. Anomaliile pot interesa și canalul coledoc: chistul de coledoc, stenoze ale coledocului distal (congenitale sau cîștigate), tumori. În fine trebuie citate drept cauze de litiază biliară și afecțiunile veziculei biliare: malformații (colecistul cudat), afectarea veziculei biliare în cadrul fibrozei chistice de pancreas, procesele inflamatorii acute care se complică adesea cu litiaza biliară.

4. Următoarele afecțiuni sînt *cauze rare* de litiază biliară: afecțiuni hepatice (ciroza din boala Wilson, fibroza chistică de pancreas, maladia Byler): afecțiuni intestinale care scad reabsorbția acizilor biliari și favorizează precipitarea colesterolului ca în rezecțiile ileale sau ileocolice, după radiații, în tratamentul chimioterapic, în diareile cronice, afecțiuni diverse cum ar fi leucodistrofia metacromatică.

II. *Formele primitive de litiază biliară.* Se observă cel mai frecvent la fete, dar această predominanță este mai puțin netă ca la adult. În aceste cazuri litiaza recunoaște factori favorizanți de ordin etnic (rară la rasa neagră, frecventă la subiecții originari din jurul Mediteranei, la mexicani), de ordin familial (6% din cazuri cu părinți și/sau colaterali colecistectomizați pentru litiază biliară), de ordin alimentar.

Patogenie. Factorii etiologici menționați intervin în procesul de litogeneză în diverse momente ale acestuia.

• *Producerea unei bile anormale* constituie primul și probabil momentul cel mai important al litogenezei. Colesterolul, un lipid polar, nu este solubil în apă. Pentru a fi menținut în bilă în formă micelară este necesar un raport optim între sărurile biliare și colesterol pe de o parte și între fosfolipide și colesterol pe de altă parte. Ruperea acestui echilibru și scăderea acizilor biliari la valori sub 60% din valoarea normală crează condiții de litogeneză. Suprasaturarea bilei cu colesterol și alterarea relațiilor sale cu sărurile biliare și lecitina fac bila litogenică. Bolnavii cu calculi colesterolici par să aibă un *pool* scăzut al sărurilor biliare și o „producție" excesivă de colesterol. La aceasta se mai poate adăuga acțiunea de deconjugare a sărurilor biliare exercitate de agenții infecțioși, situație în care nu se mai formează micelii în bilă, iar sărurile biliare pot precipita.

• Al doilea moment al litogenezei îl constituie *nuclearea microcristalelor* prin intervenția pigmenților biliari, proteinelor, bacteriilor, mucusului. Astfel, din microcristale precipitate se vor forma calculii. Malformațiile colecistului au un rol important în acest proces.

• *Creșterea calculilor* se produce sub influența acelorași factori care au declanșat procesul de litogeneză. Cînd acțiunea factorilor litogenetici încetează, calculii rămîn la volumul inițial sau pot chiar diminua.

Anatomie patologică. Litiaza biliară are unele particularități, după cum urmează:

1. *Sediul* este în marea majoritate a cazurilor la nivelul veziculei biliare și/sau canalului cistic. Urmează în ordinea frecvenței, litiaza cu localizare concomitent la nivelul ficatului, căii biliare accesorii și căii biliare principale și într-un număr mic de cazuri sediul litiazei biliare este calea biliară principală izolată. Deși există divergențe statistice trebuie constatată marea frecvență a litiazei veziculare izolate și raritatea litiazei izolate a cisticului sau a hepatocoledocului.

Scanned with OKEN Scanner

2. Calculii sînt în general numeroși și mici, cu diametrul de 2—3 mm, uneori unul din ei este mai mare (6—7 mm diametru sau chiar mai mare).

3. *Constituția chimică* este variată : colesterolici, pigmentari sau, mai frecvent, micști și se pot încărca cu calciu. Calculii colesterolici sînt formați din colesterol în proporție de 98—99%, în rest calciu și proteine. Sînt rotunzi și/sau ovalari, cu suprafața netedă sau fin granulară și au aspect radiar. Calculii de bilirubinat de calciu sînt pigmentari, rotunzi sau ovalari, fațetați, uneori muriformi. Au o constituție omogenă, dar suprafața lor are culoare mai închisă datorită unui pigment melanic secretat de peretele colecistului. Calculii micști sînt cei mai frecvenți (peste 80%), de formă poliedrică, fațetați, neomogeni. Nucleul de consistență scăzută este cafeniu și cu numeroase rozete ; alteori structura este radiară sau stelată. Nucleul este înconjurat de straturi concentrice de colesterol și bilirubinat de calciu. Culoarea lor este variată, de la alb pînă la cafeniu închis sau negru.

Căile biliare sînt mai mult sau mai puțin alterate :

1. *Vezicula biliară* poate fi normală (în litiaza pigmentară), destinsă mecanic datorită unui obstacol în calea evacuării bilei, dar fără inflamație sau poate fi sediul unor leziuni inflamatorii mergînd pînă la necroza peretelui și perforație.

2. *Canalul cistic* poate prezenta leziuni congenitale sau cîștigate (a se vedea etiologia) ce condiționează tulburările în evacuarea bilei.

3. *Calea biliară principală* este uneori dilatată. Ea poate prezenta leziuni responsabile de litiază (a se vedea etiologia).

Tablou clinic. În majoritatea cazurilor litiaza biliară este latentă, fiind depistată uneori de un examen radiologic abdominal. Trebuie subliniat că la subiecții care prezintă o afecțiune susceptibilă de a se complica cu calculi biliari este necesar un examen sistematic pentru depistarea acestora.

1. *Crizele dureroase abdominale* prezente în 95% din cazuri evoluează după un ritm variabil. Aceste crize îmbracă uneori aspectul tipic de colică biliară, dar cel mai frecvent sînt atipice : durerea este localizată în epigastru și/sau hipocondrul drept ; iradierile la baza hemitoracelui drept, în umărul drept, subscapular și pe traiectul freniculului adesea lipsesc, în timp ce iradierile în fosa iliacă dreaptă pot predomina ; durerea nu este foarte intensă, nu este accentuată de inspirul profund, nu se însoțește de vărsături bilioase ; durerea este permanentă sau doar paroxistică, sub forma unor crize care durează mai multe ore și repetate de mai multe ori pe zi, simulînd o invaginație intestinală.

2. Deseori bonavul prezintă *accidente dispeptice* ce pot precede, însoți sau pot urma colica biliară. Aceste accidente sînt declanșate de ingestia de grăsimi sau ciocolată, ouă, creme, se traduc prin flatulență, grețuri, vărsături, dureri abdominale și/sau cefalee etichetată drept migrenă, gust amar, mai rar diaree și discret subicter. Aceste crize nu durează decît cîteva zile și sînt fără periodicitate.

3. Alteori litiaza biliară debutează printr-o *complicație*.

• Poate fi un accident mecanic : *hidrocolecist acut* pirn obstrucția cisticului, rar ; colestază acută prin obstrucția căii biliare principale, excepțional ; perforarea spontană a căilor biliare extrahepatice, și mai rar.

• Poate fi vorba de o *pancreatită acută* de origine mecanică probabil. Ca o regulă generală, în toate pancreatitele acute trebuie căutată și litiaza biliară.

Scanned with OKEN Scanner

• În sfîrșit, poate fi un accident infecțios : colecistită acută sau, mai rar, angiocolită acută.

Examenul fizic poate fi negativ, abstracție făcînd de semnele bolii de bază. Uneori, în afara complicațiilor prezentate, examenul fizic poate releva următoarele modificări :

1. *Durerea* provocată de manevra de palpare în hipocondrul drept, blocînd inspirul profund (manevra Murphy), este inconstantă chiar în pericadele de criză dureroasă spontană.

2. Rar *se palpează vezicula biliară* mare, sub forma unei „mase" în hipocondrul drept, rotundă sau piriformă, mobilă cu respirația.

3. Se notează uneori *subicter sau icter*, cu semnificație variabilă : se poate datora unei hemolize cronice responsabile de litiază, unei colestaze sau ambelor.

Diagnostic. Deși diagnosticul de litiază biliară este ușor de stabilit, de obicei trec între 1 și 5 ani de la debutul tulburărilor clinice pînă în momentul în care diagnosticul este stabilit. Diagnosticul pozitiv se bazează pe datele clinice : colici biliare tipice repetate și declanșate de abateri alimentare ; el este confirmat prin examenul radiologic și tubajul duodenal (timpul vezicular este absent sau anormal sau declanșează dureri). În cazul colicilor biliare atipice examenele paraclinice au un rol hotărîtor.

1. *Radiografia abdominală* fără pregătire sau după clismă evacuatoare este indispensabilă. Radiografia abdominală trebuie să fie sistematic efectuată la toți copiii cu dureri abdominale recurente ; radiografia trebuie centrată în hipocondrul drept. Calculii formați din pigmenți biliari sînt radioopaci, spre deosebire de cei de colesterol, care sînt radiotransparenți (aceștia din urmă apar la adolescente, producerea lor fiind favorizată de obezitate și colecistita acută). În 50—60% din cazuri o litiază radioopacă este diagnosticată prin radiografie abdominală (fig. 122, 123). Dacă radiografia abdominală fără pregătire nu relevă litiaza biliară sînt necesare alte metode paraclinice de investigație.

2. Se începe cel mai frecvent prin opacifierea biliară, indicată chiar în cazul în care radiografia abdominală inițială a relevat prezența calculilor. Se face de obicei *colecistografie orală*. Dacă la o primă tentativă colecistul nu se opacifiază, se poate reface colecistografia orală cu doză dublă de substanță de contrast, sau se face *colangiografie intravenoasă*. Colangiografia intravenoasă se efectuează la subiecții colecistectomizați, în angiocolite asociate, în hiperbilirubinemii moderate. Cînd într-o veziculă biliară opacifiată există calculi biliari, aceștia apar sub forma unor imagini transparente, a unor defecte de umplere.

3. *Ecografia* este utilizată mai ales în următoarele situații : alergie la substanța de contrast, hiperbilirubinemii peste 4—6 mg/dl.

Litiaza veziculară este recunoscută prin prezența de zone echogene în veziculă. Ecografia permite depistarea calculilor cu diametrul de cel puțin 3 mm și este pozitivă în 95% din cazuri.

4. *Tomodensitometria*, utilizată mai rar, are o valoare deosebită în stabilirea diagnosticului.

În discuția *diagnosticului diferențial* trebuie avute în vedere cele două circumstanțe în care se poate prezenta de obicei copilul suferind de litiază biliară : în colică biliară sau cu fenomene dispeptice biliare.

Scanned with OKEN Scanner

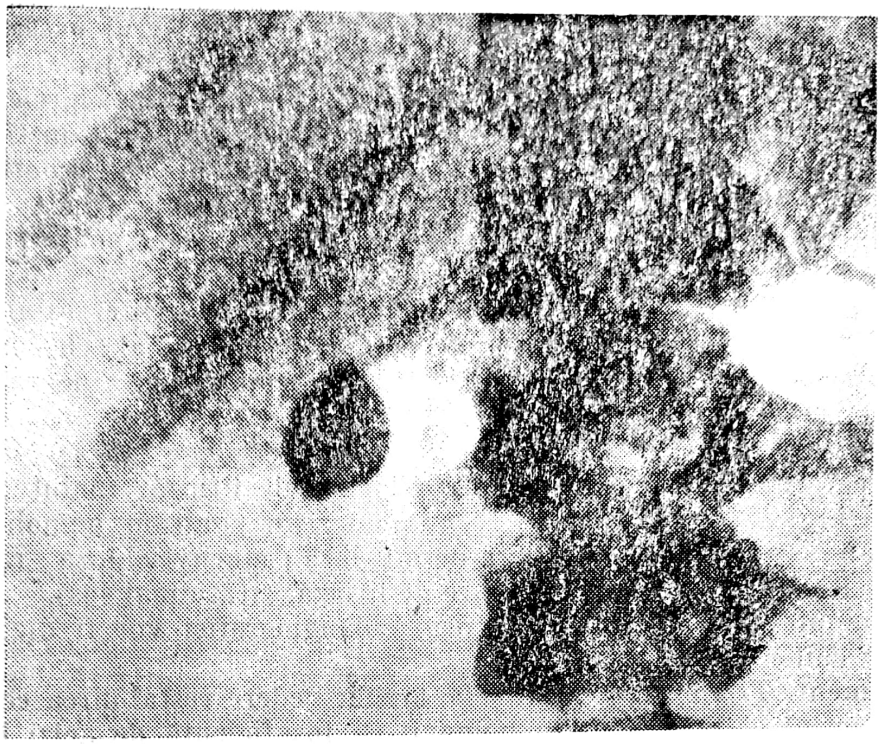


Fig. 122 — Litiază biliară. Copil în vîrstă de 9 ani. Radiografie a regiunii colecistice. Imagine opacă, rotundă, situată în zona topografică a veziculei biliare.

Fig. 123 — Același caz din fig. 122. Tranzit baritat gastrointestinal. Se evidențiază raporturile dintre calculul biliar și răspîntia duodenală.

1. În *prezența colicii biliare* trebuie făcut diagnosticul diferențial cu alte accidente paroxistice similare : apendicita acută cu apendice localizat subhepatic sau retrocecal ; limfadenita mezenterică ; diverticulul Meckel ; mai rar intră

Scanned with OKEN Scanner

în discuție invaginația intestinală acută, colica renală, ulcerul gastroduodenal perfofat, pancreatita acută, o afecțiune pleuropulmonară bazală dreaptă ; în sfîrșit trebuie îndepărtată o hepatită acută virală în faza preicterică, un puseu de hemoliză acută la un bolnav cu anemie hemolitică constituțională, deja cunoscută, diverse cauze de hidrocolecist acut, de icter obstructiv, de perforație biliară, de colecistită acută sau angiocolită acută ; în toate aceste cazuri atenția fiind îndreptată spre căile biliare litiaza nu poate trece neobservată.

2. În *absența colicii biliare* trebuie făcut diagnosticul diferențial cu următoarele afecțiuni : hernia hiatală ; ulcerul gastrointestinal ; hernia epigastrică ; prolapsul mucoasei pilorice ; diverticuloza duodenală ; nevralgia parietală abdominală ; herpes zoster.

Diagnostic etiologic. Probleme de diagnostic etiologic nu se pun în condițiile în care afecțiunea cauzală este relevată de litiază. Înainte de intervenția chirurgicală este ușor de recunoscut : un sindrom hemolitic constituțional sau cîștigat, rar evidențiate de o litiază ; mucoviscidoza ; rarele afecțiuni hepatice și intestinale (cauze rare de litiază, citate mai sus).

În timpul intervenției, cu ajutorul colangiografiei vor fi diagnosticate anomaliile căilor biliare.

Tratament. *Tratamentul profilactic* are în vedere restabilirea echilibrului coloidal normal al bilei. Pentru bolnavii cu insuficiență de acizi biliari s-a propus administrarea de acid chenodeoxicolic, în doză de 1—4 g pe zi. Profilaxia tulburărilor metabolice se va adresa în primul rînd hipercolesterolemiei și obezității.

Tratamentul curativ constă în tratament chirurgical și medical.

1. Tratamentul chirurgical (colecistectomia) este indicat în colici biliare frecvente ; complicații acute : colecistită acută, perforație în marea cavitate peritoneală, hemobilia, fistula biliară ; litiaza coledociană ; calculi mici, numeroși, într-o veziculă exclusă radiologic.

Dacă litiaza biliară este o manifestare a sferocitozei ereditare, splenectomia se va practica în același timp cu colecistectomia.

2. Tratamentul medical. În cazurile în care nu s-a decis intervenția chirurgicală, atitudinea terapeutică în colica biliară trebuie diferențiată de cea aplicată în afara colicilor. În colica biliară, urgență medicală, se indică spasmolitice injectabile : sulfat de atropină, scobutil, mialgin ; morfina și dihidromorfona, care produc spasm al sfincterului Oddi, nu se utilizează. Între crize terapia se va axa asupra regimului alimentar. Vor fi evitate alimentele colecistokinetice capabile să declanșeze o colică : grăsimi prăjite, rîntașuri, sosuri grase, ouă, frișcă, ciocolată, alune etc.

De un tratament medical eficient beneficiază calculii colesterolici. S-a demonstrat că administrarea de acizi biliari poate modifica favorabil compoziția bilei, folosindu-se — de probă — un acid biliar primar, acidul chenodeoxicolic și epimerul său, 7-beta-hidroxi, acidul urodeoxicolic. Primul a fost eficient în dizolvarea a 50—60% din calculii radiotransparenți (probabil de colesterol), cel de al doilea părînd mai puțin eficient. Acidul chenodeoxicolic pare însă să fie ineficient pentru dizolvarea calculilor radioopaci. Durata tratamentului este de cîteva săptămîni pînă la mai mult de 2 ani, depinzînd de mărimea calculilor. Acidul chenodeoxicolic este metabolizat pînă la acid litocolic care este potențial hepatotoxic (au fost notate însă numai ușoare creșteri ale aminotransferazei). Cu toată eficacitatea sa în dizolvarea calculilor, medi-

Scanned with OKEN Scanner

camentul nu vindecă procesul patologic subiacent și, în 20% din cazuri, se pot forma noi calculi după încetarea tratamentului. Tratamentul cu cele două substanțe reprezintă o alternativă nechirurgicală de perspectivă în tratamentul calculilor biliari.

În prezent, conform experienței comunicate în litiaza biliară a adultului, metoda de elecție în tratamentul calculozei biliare apare a fi litotriția cu ultrasunete, metodă neinvazivă și care reduce considerabil riscurile legate de anestezie și de intervenția chirurgicală.

Prognostic. În 5% din cazuri pot apărea recidive cu formare de calcul. biliari în căile biliar cresțante. În restul cazurilor prognosticul este excelent.

15.5. COLECISTITELE ACUTE

Definiția. Colecistitele acute sînt afecțiuni caracterizate prin inflamația acută a colecistului. Ele survin rar ca entități izolate. De obicei constituie accidente acute în cadrul unor suferințe veziculare premergătoare, care duc la formarea unei cavități închise prin obstruarea temporară a canalului cistic.

Etiologie. Afecțiunea se întîlnește cel mai frecvent între 8—10 ani, fiind descrisă între vîrsta de 14 zile și 14 ani. Etiologia este variabilă. Litiaza este cauza în 40—60% din cazuri. Colecistita nelitiazică poate complica o boală intercurentă bacteriană (scarlatina, septicemia cu streptococ, pneumonii, meningite, infecții intestinale cu E. coli, febra tifoidă și alte salmonelloze, shigelloze), virală (infecții respiratorii acute, gastroenterite) sau parazitară (giardioză, ascaridioză). Leziunile obstructive ale canalului cistic generatoare de stază pot juca un rol, cel puțin favorizant, ca și leziunile obstructive ale coledocului.

Anatomie patologică. Vezicula biliară este destinsă și prezintă aderențe la organele vecine (ficat, intestin). La nivelul său sînt leziuni inflamatorii acute de importanță variabilă. Bila este în general sterilă, dar există uneori piocolecist cu prezență de germeni.

Tablou clinic. Durerea este de regulă simptomul inițial, cu apariție bruscă sau chiar brutală. Este situată de la început în hipocondrul drept sau se localizează aici secundar. Copilul o poate descrie periombilical, iar sugarul și copilul mic nu o poate localiza. Iradierile în spate și umărul drept sînt rare. Intensitatea este variabilă, permanentă sau în paroxisme de tip colicativ, însoțite de grețuri și vărsături. Febra este frecventă, variind între 38° și 39°; se însoțește de leucocitoză cu neutrofilie netă. Examenul fizic dă date diverse. Icterul este prezent în 20—40% din cazuri; de regulă este moderat (subicter); se datorește unei colestaze importante, al cărei martor sînt urinile hipercrome și scaunele ușor decolorate. Abdomenul este meteorizat difuz. La acest nivel poate exista durere provocată, localizată în hipocondrul drept, uneori apărare locală sau adevărată contractură musculară; vezicula biliară este destinsă, sub forma unei mase alungite sau rotunde, foarte dureroasă.

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* se stabilește pe baza datelor clinice prezentate care orientează către o afecțiune biliară sau hepatobiliară și pe baza unor examene complementare. Radiografia abdominală pe gol poate releva prezența calculilor biliari. Ecotomografia eviden-

Scanned with OKEN Scanner

ţiază dilataţia veziculei biliare şi eventual calculi biliari. Acest examen, ca şi tomodensitometria, nu este de uz curent. Colecistografia orală nu permite opacifierea veziculei biliare ; la fel colangiografia intravenoasă.

Diagnosticul diferenţial elimină toate afecţiunile ce pot simula o colecistită acută. Uneori diagnosticul colecistitei acute se face intraoperator, cînd se intervine pentru suspiciunea de apendicită acută, invaginaţie intestinală acută sau peritonită acută. Dacă tabloul clinic este localizat în sfera hepatobiliară se vor exclude : hidrocolecistul acut (absenţa febrei, numărul de leucocite normal sau puţin crescut) ; torsiunea de veziculă biliară (extrem de rară) ; hepatita acută virală (datele paraclinice permit îndepărtarea acestei afecţiuni).

Diagnosticul etiologic stabileşte dacă este vorba de colecistită litiazică sau nelitiazică. În favoarea unei colecistite litiazice pledează : antecedentele de crize dureroase în hipocondrul drept şi/sau accidentale dispeptice şi punerea în evidenţă a calculilor pe radiografia abdominală simplă, ecografie, tomodensitometrie. În favoarea unei colecistite nelitiazice pledează circumstanţele particulare de apariţie.

Tratament. Colecistectomia este tratamentul de elecţie după autorii anglo-saxoni ; intraoperator se practică colangiografia pentru a verifica starea căii biliare principale, mai ales cînd este prezentă litiaza biliară. Unii autori recomandă o conduită mai nuanţată ; se indică colecistostomie asociată tratamentului simptomatic şi/sau etiologic în cazul colecistitelor acute nelitiazice sau cînd există doar un calcul. Condiţia recurgerii la acest tratament este ca peretele veziculei biliare să nu fie necrozat sau gangrenat. Colecistectomia este indicată dacă există calculi multipli sau dacă peretele veziculei biliare prezintă tulburări trofice.

Prognosticul postoperator este de regulă favorabil.

15.6. HIDROPSUL VEZICULAR

Definiţie. Hidropsul vezicular, cunoscut şi sub numele de dilataţie acută veziculară nelitiazică sau de hidrocolecist acut nelitiazic, se datoreşte obstrucţiei colului veziculei biliare sau canalului cistic.

Etiopatogenie. Hidropsul vezicular acut apare prin 2 mecanisme : prin obstrucţie brutală, dar tranzitorie, a canalului cistic printr-un obstacol organic sau funcţional (diskinezia căii biliare accesorii) ; mult mai rar, printr-o vascularită cu exsudare sau hipersecreţie de mucus de către vezicula biliară ea însăşi insuficient golită.

Hidropsul vezicular a fost descris în cursul unor boli infecţioase : hepatita acută virală cu virus A, scarlatina, leptospiroza ; în boala Kawasaki ; în cursul unor boli generale : poliarterita nodoasă, boala periodică ; după boli diareice acute. Boala a fost descrisă la copiii între 1 şi 15 ani, cu maximum de frecvenţă la 5 ani, avînd o predominenţă netă pentru sexul masculin.

Anatomie patologică. Anatomic, vezicula biliară este voluminoasă, sub tensiune, palidă-albicioasă, cu peretele normal sau edematiat, dar fără stigmate histologice de infecţie acută ; poate fi prezentată o inflamaţie subacută a seroasei. Bila are culoare variată : albă, galbenă, verde, conţine puţine polimorfonucleare neutrofile şi este sterilă. Se pot asocia leziuni obstructive ale

Scanned with OKEN Scanner

canalului cistic de natură variabilă : malformaţii : diafragm incomplet, valvule anormale sau anomalii ale valvulei spirale Heister, steonze congenitale, distrofie fibroasă a colului, diverticuli ; leziuni obstructive inflamatorii : cisticite de etiologie diversă, al căror martor indirect este inflamaţia pediculului hepatic (pediculită) şi/sau adenopatia inflamatorie în unghiul cistico-hepatic ; comprimarea cisticului prin adenopatii şi tumori.

Tablou clinic. Tabloul clinic este dominat de durere brutală, vie, apărută brusc în hipocondrul drept ; durerea este continuă sau paroxistică. La copilul mic, sediul durerii este greu de precizat. Frecvent se asociază vărsături. Temperatura rămîne cel mai frecvent normală ; uneori se notează febră între 38°—39°.

La examenul fizic se evidenţiază : subicter, inconstant, ce ridică probleme de diagnostic diferenţial cu hepatita acută virală ; dureri în hipocondrul drept, exagerate de manevra de palpare, însoţite sau nu de apărare locală. Durerea împiedică uneori palparea veziculei biliare. Vezicula biliară este mărită de volum, uneori atinge creasta iliacă, este separată net de ficat ; nu are contact lombar, este bine sau destul de bine delimitată, fiind mobilă cu respiraţia. În hidropsul vezicular, vezicula se palpează în 55% din cazuri.

Tablou paraclinic. Datele de laborator sînt puţin concludente în această afecţiune. Explorarea căilor biliare este utilă şi va fi expusă la capitolul diagnosticului pozitiv şi diferenţial. Hemograma este de obicei normală ; uneori se notează leucocitoză francă, la început fără neutrofilie importantă. *Examenul de urină* nu evidenţiază pigmenţi biliari sau urobilinogen crescut. *Radiografia abdominală* fără pregătire anterioară nu evidenţiază calculi radioopaci; umbra veziculei biliare este adesea vizibilă, dar în faţa unei astfel de opacităţi este greu de afirmat că este vorba de vezicula biliară. *Radiografia toracică* elimină o afecţiune pleuropulmonară dreaptă.

Diagnostic. În stabilirea diagnosticului pozitiv şi diferenţial sînt de luat în consideraţie două eventualităţi :

Prima eventualitate: se palpează o masă tumorală subhepatică. Uneori dispunem de mijloace de investigaţie moderne cum sînt : echotomografia şi/sau tomodensitometria, a căror utilizare este indicată în prezenţa masei tumorale în hipocondrul drept. Aceste tehnici permit recunoaşterea cu uşurinţă a hidrocolecistului, verifică absenţa litiazei biliare şi integritatea căilor biliare intrahepatice.

Dacă nu dispunem de aceste mijloace moderne de investigaţie trebuie utilizate tehnicile clasice pentru stabilirea naturii sau cel puţin a sediului tumorii din hipocondrul drept.

1. Se începe cu *urografia* intravenoasă, care nu poate lipsi, cu atît mai mult cu cît diagnosticul de hidronefroză este adesea suspectat. Urografia elimină originea renală a masei tumorale. Dacă explorarea este făcută cu doze mari de substanţă de contrast, pereţii veziculei biliare sînt adesea opacifiaţi pe primele clişee.

2. Dacă examenul precedent este negativ, se va practica *tranzitul baritat gastrointestinal* pentru diferenţierea de o invaginaţie acută intestinală. Se poate evidenţia uneori o compresiune externă a colonului drept.

Scanned with OKEN Scanner

3. Dacă tranzitul baritat gastrointestinal este normal se indică efectuarea unei *colecistografii*. Absența opacifierii veziculei biliare pe cale orală este un argument în favoarea naturii veziculare a tumorii.

4. În sfîrșit, diagnosticul constituie în general o surpriză intraoperatorie. Intervenția chirurgicală permite eliminarea : a) unui chist de coledoc ; b) a unei perforații spontane a căilor biliare extrahepatice cu revărsat biliar cloazonat, pseudotumoral ; c) unei torsiuni de veziculă biliară, eventualitate extrem de rară la copil.

A doua eventualitate : nu se palpează nici o masă tumorală în hipocondrul drept. Diagnosticul obișnuit este de apendicită acută, cu apendice situat subhepatic ; se mai pune în discuție colecistita acută și angiocolita acută. Intervenția chirurgicală îndepărtează aceste erori de diagnostic. De aceea în toate cazurile de sindrom dureros abdominal, cu etiologie neclară, se impune efectuarea unei echografii abdominale.

Diagnosticul etiologic al hidropsului vezicular. În primul rînd se va preciza etiologia nelitiazică a afecțiunii. *Litiaza biliară* este îndepărtată pe radiografia abdominală fără pregătire, eventual pe echografie, tomodensitometrie. Dacă este practicată intervenția chirurgicală, colangiografia intraoperatorie elimină prezența calculilor. *Anomaliile malformative ale cisticului* sînt sugerate de antecedente de crize dureroase în hipocondrul drept, spontane sau declanșate de alimente bogate în grăsimi și de absența sindromului infecțios. Aceste malformații sînt precizate de examenul anatomic dacă se practică colecistectomia. *Afecțiunile inflamatorii* sînt sugerate de contextul etiologic, de absența antecedentelor dureroase abdominale și de coexistența unui sindrom infecțios.

Tratament. Dacă diagnosticul de hidrops vezicular este precizat se preconizează expectativă sub acoperire de tratament medical : pungă cu gheață pe abdomen, antialgice, antispastice. Evoluția, urmărită dacă este posibil echotomografic, se face de regulă spre regresiunea tulburărilor și vindecare în 10—15 zile.

Dacă tratamentul medical nu duce la amendarea semnelor funcționale, în 24—48 de ore, se decide intervenția chirurgicală care devine obligatorie dacă apar semne de perforație. Se intervine de la început în cazul în care diagnosticul nu a fost precizat. Intraoperator se va practica colangiografia pentru a aprecia starea cisticului și pentru a decide conduita : colecistectomie, dacă canalul cistic este obstruat ; colecistostomie de drenaj, dacă cisticul este permeabil.

Tehnica de ales este colecistostomia de drenaj. După 2—3 săptămîni de drenaj se practică colangiografie prin injectare sub presiune a substanței de contrast. Dacă cisticul este permeabil se suprimă drenajul ; în cazul în care cisticul nu devine permeabil la colangiografie se indică colecistectomie. Această conduită duce la o intervenție chirurgicală în 2 timpi. Majoritatea autorilor însă preconizează colecistectomia sistematică, cu atît mai mult cu cît această intervenție evită recidivele și sechelele tardive.

Prognostic. Prognosticul este favorabil ; vindecarea este obținută fără sechele după colecistectomie sau colecistostomie ; cu această ultimă tehnică nu mai apar recidive dacă permeabilitatea cisticului a fost bine verificată.

Scanned with OKEN Scanner

15.7. COLEPERITONEUL

Definiţie. Prin coleperitoneu se înţelege perforaţia spontană a căilor biliare extrahepatice. Este o afecţiune rară, descrisă în perioada de nou-născut şi sugar mic. 2/3 din cazuri se întîlnesc între 1 şi 6 săptămîni de viaţă, rar din primele zile de viaţă şi după 6 luni.

Etiopatogenie. Etiopatogenia este neelucidată complet. Este posibil ca perforaţia să fie secundară hipertensiunii create de un obstacol organic : malformaţia congenitală asociată a căii biliare principale, litiază sau un obstacol funcţional : hipertonia sfincterului Oddi.

Anatomie patologică. Leziunile anatomopatologice sînt caracteristice şi sînt de două feluri :

Coleperitoneul (sau epanşamentul biliar intraperitoneal) de obicei este liber şi în cantitate variabilă, dar poate fi şi închistat, luînd un aspect pseudotumoral. Obişnuit este localizat subhepatic, în apropierea perforaţiei, dar şi la distanţă.

Perforaţia căilor biliare este evidenţiată doar în 1/5 din cazuri. În restul cazurilor evidenţierea se face în timpul colangiografiei intraoperatorii sau la autopsie. Sediul perforaţiei este cel mai frecvent pe calea biliară principală, la confluenţa hepaticului cu cisticul, pe coledocul distal, pe canalul hepatic comun, uneori pe calea biliară accesorie : veziculă, joncţiunea veziculo-cistică. Este vorba de un orificiu mic, cu diametrul de cel mult 5 mm, cu margini nete sau înconjurate de o zonă de necroză. La aceste leziuni esenţiale se pot asocia *diverse anomalii :* malformaţii biliare (chist de coledoc, stenoze congenitale de coledoc, cistic impermeabil), litiază biliară, infecţii.

Tablou clinic şi paraclinic. Clinic, se descriu două forme :

Forma acută, reprezentînd 20% din cazuri. Tabloul său este acela al unei peritonite acute. Sugarul începe să se agite, ţipă, refuză alimentaţia, varsă. În 24—48 de ore starea generală se alterează, faciesul devine pămîntiu, copilul este dispneic, deshidratat. Abdomenul, mărit de volum, este sensibil la palpare, fără să prezinte apărare netă. Temperatura este variată. Radiografia abdominală simplă arată niveluri hidroaerice în intestinul subţire. Leucocitoza este crescută. Puncţia peritonală indică prezenţa unui revărsat de aspect biliar. Diagnosticul se stabileşte în majoritatea cazurilor intraoperator.

Forma subacută este cea mai frecventă. În cadrul său se descriu :

1. *Forma tipică de coleperitoneu,* reprezentînd 1/3 din cazurile subacute sau 1/4 din toate cazurile. Clinic se asociază icter de tip obstructiv şi ascită secundară. Icterul este atribuit în general leziunilor asociate ale căilor biliare principale. Este primul care apare şi este vorba de un icter obstructiv cutaneomucos, adesea precedat de o decolorare progresivă a scaunului şi de urini închise la culoare, care pătează lenjeria. Ficatul este de volum normal. Explorarea funcţională hepatică nu relevă decît un sindrom de retenţie exprimat prin : hiperbilirubinemie conjugată, creşterea fosfatazelor alcaline, prezenţa de pigmenţi biliari în urină. Ascita apare după icter, fie insidios, la un bolnav cu icter de mai multe săptămîni, fie brusc, în cîteva zile, anunţată uneori de diminuarea icterului şi de meteorism abdominal. Este vorba de o ascită liberă, în cantitate variabilă. La puncţia peritoneală se extrage lichid galben-verzui, steril, cel mai frecvent, bogat în celule şi pigmenţi biliari.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Forme atipice.* Tabloul este destul de frecvent acela al unui icter obstructiv, cu distensie abdominală difuză ; alteori totul se rezumă la un icter izolat sau la o ascită izolată, sau la episoade subocluzive sau chiar de ocluzie acută. Mult mai rar se constată o masă tumorală abdominală asociată sau nu cu ascită.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv se stabilește aproape în toate cazurile intraoperator sau la necropsie. În forma subacută tipică, diagnosticul este evocat de asocierea icter-ascită și confirmat de puncția ascitei. Dacă puncția se practică după injectarea intravenoasă de roz-Bengal marcat, izotopul este găsit în cantitate mare în lichidul de ascită.

Tratament. În această afecțiune, tratamentul chirurgical are indicație absolută. Intraoperator se practică colangiografia prin puncționarea veziculei biliare sau prin introducerea sondei prin orificiul de perforație și în funcție de rezultatele acestei investigații se va decide conduita operatorie.

Cel mai frecvent nu se constată un obstacol în calea evacuării bilei. Dacă perforația este mică, este suficient drenajul căilor biliare prin orificiul de perforație ; cînd perforația nu a fost identificată, drenajul se va face prin colecistostomie. În acest ultim caz se permite și controlul radiografic postoperator. Dacă perforația este largă prin simplu drenaj se riscă să se ajungă la o fistulă biliară externă. După posibilități se va practica sutura acestei perforații sau o derivație internă.

Dacă există obstacol în calea evacuării bilei și dacă acest obstacol nu este un simplu calcul ce poate fi extras este indispensabilă o derivație internă (coledoco-jejunostomia de regulă). Ea este precedată de drenaj peritoneal și este realizată în doi timpi dacă starea generală a bolnavului este gravă.

Evoluție. Postoperator starea generală se menține gravă 2—3 zile, apoi se ameliorează progresiv. Tranzitul se restabilește și scaunul se recolorează în 2 pînă la 5 zile. Icterul dispare după o săptămînă. Cantitatea de bilă drenată scade progresiv și drenajul biliar poate fi suprimat între a 8-a și a 15-a zi de la intervenție. Mortalitatea postoperatorie este de aproximativ 20% ; trebuie subliniat faptul că, neoperați, copiii mor în proporție de 100%.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. AAGENAES O. — Hereditary recurrent cholestasis with lymphoedema. Two new families. *Acta paediat. scand.*, 1974, 63, 465.
2. AAGENAES O., VAN DER HAGEN C. B., REFSUM S. — Hereditary recurrent intrahepatic cholestasis from birth. *Arch. Dis. Childh.*, 1968, 43, 646.
3. AICARDI J., NEZELOF C. — L'hémangiomatose multinodulaire du foie du nourrisson. *Arch Franc. Pediat.*, 1963, 20, 933.
4. AICARDI J., ODIÈVRE M. — Tumeure du foie. In: Aicardi D., Odièvre M. „Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant", p. 239—259, Flammarion Méd. Sci., Paris, 1978.
5. ALAGILLE D. — L'hepatite chronique chez l'enfant. *Arch. Franç. Pédiat.*, 1974, 31, 637—640.
6. ALAGILLE D., GAUTIER M., HABIB E. C., DOMMERGUES J. P. — Les données de la biopsie hépatique pré et peropératoire au cours des cholestases prolongées du nourrisson. Étude de 128 observations. *Arch. Franç. Pédiat.*, 1969, 26, 283.
7. ALAGILLE D., GAUTIER M., HEROUIN C., HADCHOUEL M. — Chronic hepatitis in children. *Acta paediat. scand.*, 1973, 62, 566.
8. ALAGILLE D., ODIÈVRE M. — Exploration du foie chez l'enfant. În: Alagille D., Odièvre M. „Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant", p. 11—23, Flammarion Méd. Sci., Paris, 1978.
9. ALAGILLE D., ODIÈVRE M. — Les hyperbilirubinémies du nouveau-né. In: Alagille D., Odièvre M. „Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant", p. 25—42. Flammarion Méd. Sci., Paris, 1978.
10. ALAGILLE D., ODIÈVRE M. — Les cholestases du nouveau-né et du nourrisson. In Alagille D., Odiévre M. „Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant", p. 61—80. Flammarion Méd. Sci., Paris, 1978.
11. ALAGILLE D., ODIÈVRE M. — Hepatites du grand enfant. În: Alagille D., Odièvre M. „Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant", p. 93—108, Flammarion Méd. Sci., Paris, 1978.
12. ALAGILLE D., ODIÈVRE M. — Le foie dans les maladies générales. În: Alagille D., Odiévre M. „Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant", p. 109—116, Flammarion Méd. Sci., Paris, 1978.
13. ALAGILLE D., ODIÈVRE M. — Maladies parasitaires du foie. În: Alagille D., Odièvre M. „Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant", p. 117—120, Flammarion Méd. Sci., Paris, 1978.
14. ALAGILLE D., ODIÈVRE M. — Les cholestases de l'enfant. În: Alagille D., Odièvre M. „Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant", p. 133—157, Flammarion Méd. Sci., Paris, 1978.
15. ALAGILLE D., ODIÈVRE M. — Foie de stase sanguine. În: Alagille D., Odièvre M. „Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant", p. 229—238, Flammarion Méd. Sci., Paris, 1978.
16. ALAGILLE D., ODIÈVRE M., GAUTIER M., DOMMERGUES J. P. — Hepatic ductular hypoplasis associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development and cardiac murmur, *J. Pediat.*, 1975, 86, 63.
17. ALAGILLE D., LE TAN VINH, ODIÈVRE M. — Syndrome de Budd-Chiari et maladies veino-occlusive chez l'enfant. *Arch. Franç. Pèdiat.*, 1968, 25, 1 039.

Scanned with OKEN Scanner

47. COURTECUISSE V., DOMMERGUES J. P., GIRARD F., LIMAL J. M. — Croissance staturale, anomalies osseuses et endocriniennes dans l'hypoplasie des voies biliaires intrahépatiques. *Ann. Pédiat.*, 1976, 23, 525.
48. CREȚU S., MUSTAFA E., MUSTAFA O., DIMITRIU I. — Constatări cu privire la icterul colestatic neonatal, în legătură cu trei observații clinice. *Pediatria (Buc.)*, 1978, 27, 1, 31—34.
49. CRIMMINS F. B., ADAMS D., ROSS M. și COLAB. — Viral antibody titres in HB_s antigen-positive and negative chronic active hepatitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1980, 15, 107.
50. DANKS D. M. — Prolonged neonatal obstructive jaundice. *Clin. Pediat.*, 1965, 4, 499.
51. DANKS D. M., CAMPBELL P. E., JACK I., ROGERS J., SMITH A. L. — Studies of the etiology of neonatal hepatitis and biliary stresia. *Arch. Dis. Childh.*, 1977, 52, 360.
52. DAVITT N. B. — Hyperbilirubinemic and cholestatic syndromes. *Postgrad. Méd.*, 1979, 65, 120—129.
53. DE BELLE ROSS C., LESTER R. — Current concepts of acute and chronic viral hepatitis. *Pediat. Clin. N. Am.*, 1975, 22, 943—961.
54. DE GROOTE J. ET AL. — A classification of chronic hepatitis. *Lancet*, 1968, 2, 626.
55. DEODHAR K. P., TAPP E., SCHEUER P.J. — Orcein staining of hepatitis B antigen in paraffin sections of liver biopsyes. *J. Clin. Pathol.*, 1975, 28, 66.
56. DI SANT'AGNESE P.A., BLANC W. A. — A distinctive type of biliary cirrhosis of the liver associated with cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*, 1956, 18, 387.
57. DITTMER A. — Pädiatrische Diagnose und Differentialdiagnose, vol. 1 și 2. Georg Thieme, Leipzig, 1981.
58. DOMMERGUES J. P. — Hépatites infectieuses nonvirales du nourrisson. *Rev. du prat.* 1973, 23, 55, 4 941.
59. DRAGOMIR D. — Hepatita neonatală. Teză de doctorat. IMF București, 1982.
60. DRAGOMIR D., POPESCU V. — Insuficiența hepatică acută. *Pediatria (Buc.)*, 1979, 28, 3, 239—254.
61. DUBOIS R. S., SILVERMAN A. — Treatment of chronic active hepatitis in children. *Postgrad. med. J.*, 1974, 50, 386.
62. DUDLEY F. J., FOX R. A., SHERLOCK SEILA — Cellular immunity and hepatitis associated (Australia) antigen liver disease. *Lancet*, 1972, I, 743.
63. DUDGEON J. A. — Congenital rubella : pathogenesis and immunology. *Am. J. Dis. Child.*, 1969, 118, 35.
64. DUPUY J. M., FROMMEL D., ALAGILLE D. — Severe viral hepatitis type B in infancy. *Lancet*, 1975, 1, 191.
65. DUPUY D., RAMY G., SCHMEUCH M. A., ROUSSEL B. — L'hépatite néo-natale. *Med. inf.*, 1975, 4, 543.
66. EDDLESTON A. L. W. F., WILLIAMS R. — Inadecuate antibody response to HB_s Ag or suppressor T-cell defect in development of active chronic hepatitis. *Lancet*, 1974, II, 1 543.
67. EDWARDS M. S. — Hepatitis B serology — help in interpretation. *Pediat. Clin. N. Am.*, 1988, 35, 3, 503—515.
68. ESTERLY J. R., SLUSSER R. J., REUBNER B. H. — Hepatic lesions in the congenital rubella syndrome. *J. Pediat.*, 1967, 71, 676.
69. FAUCI A. S., WOLFF S. M. — Granulomatous hepatitis. În : Popper H., Schaffner F. „Progress in Liver Diseases", vol. 5, p. 609, Grune et Stretton, ed., New York, 1976.
70. FELLEY J., FREI PH. C. — L'immunologie de l'hépatite virale. *Mèc. et Hyg.*, 1980, 38, 2 997—3 001.
71. FLORET D. — Les hépatites fulminantes de l'enfant. Arch. Fr. Pédiatr., 1989, 46, 152.
72. FESSARD CL., SCHICHLE M., CHAUVIÈRE-GRAIC F., HELLOUIN CL. — À propos de 54 cas de listériose du prématuré. *Ann. Pédiat.*, 1973, 10, 723.
73. FODOR O. — Tratamentul hepatitelor cronice. *Med. int.*, 1975, 27, 201—212.
74. FODOR O. și colab. — Hepatita cronică : cadru nozologic, patogeneză, tratament. Ed. Acad. R.S.R., București, 1970.
75. GARATY R. J., SCHWEITZER I. L. — Viral hepatitis type B during pregnancy, the neonate period and infancy. *Journ. of Pediat.*, 1975, 90, 368.
76. GELLIS S. S., HSIA D. Y. — Viral hepatitis. *New Engl. J. Med.*, 1953, 249, 400—409.
77. GENTILI NIP., POPPER H., SHERLOCK S., TEODOR U. — Problems in intrahepatic cholestasis. Karger, Basel, 1979.
78. GEORMĂNEANU M., CIOFU C., BĂDULESCU M., IAGĂRU N. — Valoarea investigațiilor imunologice în diagnosticul afecțiunilor hepatice ale sugarului. *Pediatria (Buc.)*, 1979, 28, 1, 35—46.

Scanned with OKEN Scanner

109. LAM K. C., LAY C. L. — Controlled prospective study on the effect of prednisolone in HB_s Ag — positive chronic active hepatitis (abstract). *EASL*, 1979, 65.
110. LAPLANE R. — L'infection urinaire néonatale. *Arch. Franç. Pediat.*, 1968, 25, 1 059.
111. LEROUX B., REMY G., ROSE J. P., GOMES H. — Herpes du nouveau-né. *Méd. infant.*, 1975, 4, 517.
112. LEROUX N., REMY G., MERVILLE P., ROUSSSEL B. — Rubéole. *Méd. infant.*, 1975, 4, 473.
113. MAC KAY J. R., POPPER H. — Immunopathogenesis of chronic hepatitis: a review. *Aust. N. Z. Med. J.*, 1973, 1, 79.
114. MAC KAY J. R., TAIT B. D. — HLA associations with autoimmune — type chronic active hepatitis identification of B_8-DRW_3 haplotype by family studies. *Gastroenterology*, 1980, 79, 95.
115. MADELIN J. C. — Hépatite virale du nourrisson. *Rev. du prat.*, 1973, 23, 55, 4 929.
116. MAIORESCU M., ANCA I., BUZINSCHI S., DUMBRAVĂ D. — Bolile diareice acute ale sugarului și copilului mic. Ed. Academiei R.S.R. București, 1985.
116. MALATACK J. J., SCHAID D. J., URBACH A. H. et al. — Choosing a pediatric recipient for orthotopic liver transplantation. J. Pediatr., 1987, 111, 479—489.
117. MARKOFF N. — La stéatose hépatique. *Hexagone*, 1974, 1, 14.
118. MARSDEN P. D. — Parasitic diseases of the liver. În: Diseases of the liver (sub red. Leon Schiff), ed. a 4-a, J.B. Lippincott Co., Philadelphia-Toronto, 1975.
119. MESMIN F., REMY G., SACOTOT F., COUCHOT J. — Listeriose néo-natale. *Méd. infant.*, 1975, 4, 567.
120. MEYER ZUM BUSCHENFELDE K. H., BAUMANN W., ARNOLD W., FRAUDENBERG J. — Immunological aspects of chronic active hepatitis. În: INSERM (Paris), 1976, 49, 15.
121. MEYER ZUM BUSCHENFELDE K. H., MANNS M., HÜTTENROTH T. H. și colab.— LM Ag and LSP — two different target antigens involved in the immunopathogenesis of chronic active hepatitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1979, 37, 205.
122. MISTILIS S. P., BLACKBURN C. R. B. — Active chronic hepatitis. *Am. J. Pediat.*, 1970, 48, 484.
123. MOWAT A. P. — Conjugated hyperbilirubinemia. În: Mowat A. P. „Liver disorders in childhood", p. 42—77, Butterworths, London—Boston, 1979.
124. MOWAT A. P. — Extrahepatic biliary atresia. În: Mowat A. P. „Liver disorders in childhood", p. 78—93, London—Boston, 1979.
125. MOWAT A. P.— Infections of the liver. În: Mowat A. P. „Liver disorders in childhood", p. 94—125, London—Boston, 1979.
126. MOWAT A. P. — Liver discorders caused by drugs or toxins. În: Mowat A. P. „Liver discorders in childhood", p. 151—161, London—Boston, 1979.
127. MOWAT A. P. — Inborn errors of metabolism causing hepatomegaly or disordered liver function. În: Mowat A. P. „Liver disorders in childhood", p. 162—201, London—Boston, 1979.
128. MOWAT A. P. — Familial and genetic structural abnormalities of the liver and biliary sistem. În: Mowat A. P. „Liver disorders in childhood", p. 202 — 214, Butterworths, London—Boston, 1979.
129. MOWAT A. P. — Chronic hepatitis. În: Mowat A. P. „Liver disorders in childhood", p. 215—232, London—Boston, 1979.
130. MOWAT A. P. — Wilson's disease. În: Mowat A.P. „Liver disorders in childhood", p. 233—245, London—Boston, 1979.
131. MOWAT A. P. — Cirrhosis and its complications. În: Mowat A. P. „Liver disorders in childhood", p. 246—268, Butterworths, London—Boston, 1979.
132. MOWAT A. P. — Hepato-biliary lesions in cystic fibrosis. În: Mowat A. P. „Liver disorders in childhood", p. 269—279, Butterworths, London—Boston, 1979.
133. MOWAT A. P. — Disorders of the gallbladder and biliary tract. În: Mowat A. P. „Liver disorders in childhood", p. 331—353, Butterworths, London—Boston, 1979.
134. MOWAT A. P. — Current developments in chronic liver disease. În: D. Hall (ed.) „Recent Advances in Paediatrics", Number Six, p. 137—156, Churchill Livingstone, Edinburgh—London—Melbourne—New York, 1981.
135. MOWAT A. P. — Chronic Liver Disease. În: J. O. Forfar (ed.) „Textbook of Paediatrics", 3d Edition, G. Arneil, Churchill Livingstone, Edinburgh-London—Melbourne—New—York, 1984.

Scanned with OKEN Scanner

165. POPESCU V., ARION C., GEORGESCU MARIA — Tratamentul complex al hepatitelor cronice (I). *Pediatria* (Buc.), 1976, 25, 3, 267—280.
166. POPESCU V., ARION C., GEORGESCU MARIA, DRAGOMIR D. et col. — L'hépatite chronique postvirale chez l'enfant. Corrélation entre le diagnostic prehistologique (clinique, biochimique et immunologique) et le diagnostic histologique. Al XVI-lea Congres internațional de pediatrie, Barcelona, 8—13.IX.1980, p. 117 (volum).
167. POPESCU V., BĂLAN ANGELA, PANCU LUCIA, IACOB CONSTANȚA și colab. — Hepatopatii metabolice primitive. În: Ionuș D., Rusu Maria, Noica M., Anastase Helga (sub red.) „Aspecte teoretice și practice ale hepatopatiilor cronice la copil", p. 151, Gh. Gheorghiu Dej, 1976.
168. POPESCU V., DRAGOMIR D. — Hepatita neonatală. *Muncitorul Sanitar*, 1981, XXVII, 1 (1479), 4.
169. POPESCU V., DRAGOMIR D. — Boli ereditare ce determină hepatomegalie prin tezaurizare metabolică și/sau tulburarea funcției hepatice. În: Păun R. (sub red.) „Medicina internă. Bolile aparatului digestiv. Ficatul, căile biliare și pancreasul", p. 429—464. Ed. Medicală, București, 1986.
170. POPESCU V., DRAGOMIR D. — Anomalii structurale genetice sau familiale ale ficatului și căilor biliare. În: Păun R. (sub red.) „Medicina internă. Bolile aparatului digestiv. Ficatul, căile biliare și pancreasul", p. 493—501, Ed. Medicală, București, 1986.
171. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — Tratamentul hepatitei cronice la copil. *Muncitorul Sanitar*, 1985, XXXI, 40 (1 726), 4—5.
172. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — Dispensarizarea copilului ca hepatită cronică. *Muncitorul Sanitar*, 1985, XXXI, 41 (1 727), 4—5.
173. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — Diagnosticul hepatitei cronice la copil. *Muncitorul Sanitar*, 1985, XXXI, 39 (1 725), 4—5.
174. POPESCU V., GEORGESCU MARIA și colab. — Aspecte imunologice în hepatita cronică la copil. *Pediatria* (Buc.), 1977, 26, 1.
175. POPESCU V., ARION C., VLĂSCEANU ȘTEFANIA, DRAGOMIR D. — Sindrom Budd-Chiari. Comunicare la USSM, Soc. de Pediatrie, București, 26 iunie 1980.
176. POPESCU V., PETRESCU C., ARION C., DIACONU TH. — Histopatologia hepatitei cronice. În: Ionuș D., Rusu Maria, Noica M., Anastase Helga (sub red.) „Aspecte teoretice și practice ale hepatopatiilor cronice la copil", p. 125, Gh. Gheorghiu Dej, 1976.
177. PRIȘCU A., CIOFU CARMEN, POPESCU MICLOȘANU SP. — Considerații în legătură cu etiopatogenia a 100 cazuri de icter neonatal. *Pediatria* (Buc.), 1973, 22, 4.
178. PRIȘCU R., POPESCU V., ARION C., GEORGESCU MARIA, IONUȘ D., NOICA M., ANASTASE HELGA — Hepatita cronică la copil: diagnostic, tratament, dispensarizare. În: Ionuș D., Rusu Maria, Noica M., Anastase Helga (sub red.) „Aspectele teoretice și practice ale hepatopatiilor cronice la copil", p. 17—59, Gh. Gheorghiu Dej, 1976.
179. RAY J. M., BUSSEL A., ICHERNIA G., NIAUDET P. — L'hépatite virale avec aplasie médullaire chez l'enfant. À propos de 5 observations. *Arch. Franç. Pédiat.*, 1973, 30, 1 015.
180. SASS-KORTSAK A. — Management of young infants presenting with direct-reacting hyperbilirubinemia. *Pediat. Clin. N. Am.*, 1974, 21, 4, 777.
181. SCHALLER J. — The liver and arthritis, *J. Pediat.*, 1971, 79, 139.
182. SCHMID R. — Bilirubin metabolism in man. *New Engl. J. Med.*, 1972, 287, 703.
183. SCHUBERT W. K. — Byler's disease: fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred (Discussion). *J. Pediat.*, 1965, 67, 1 027.
184. SCHUBERT W. K. and coll. — Liver disease in infancy and childhood. În: Diseases of the liver (sub red. Leon Schiff), ed. a 4-a, J. B. Lippincott Co., Philadelphia—Toronto, 1975.
185. SCULLARD G. H., ROBINSON W. S., MERRIGAN T. C. și colab. — The effect of immunosuppressive therapy in hepatitis B viral infection in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology*, 1979, 77, 43.
186. SEELER R. A., HAHN K. — Jaundice in urinary tract infections in infancy. *Am. J. Dis. Child.*, 1969, 118, 553.
187. SELIGMAN S. W. — Recent and changing concepts of hyperbilirubinemia and its management in the newborn. *Pediat. Clin. N. Am.*, 1977, 24, 509—528.
188. SHARP H. L., CAREY L. B., WHITE J. B. et AL. — Cholestyramine therapy in patients with paucity of intrahepatic bile ducts. *J. Pediat.*, 1967, 71, 723.
189. SHARP H. L., MIRKIN B. L. — Effect of phenobarbital on hyperbilirubinemia, bile acid metabolism and microsomal enzyme activity in chronic intrahepatic cholestasis of childhood. *J. Pediat.*, 1967, 71, 723.

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 973-39-0093-1

Redactor de carte : dr. ANTON IONESCU
Tehnoredactor : PRIMAVERA CODREANU

Bun de tipar : 17.08.1990. Formatul : 16/70×100
Hîrtie : scris I A 70×100. Coli tipar : 17,25.

Tiparul executat la I. P. Oltenia
CRAIOVA
B-dul 1 Mai nr. 102
Comanda nr. 72.

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 973-39-0093-1
Lei 110

Scanned with OKEN Scanner